

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-519222
(P2003-519222A)

(43) 公表日 平成15年6月17日 (2003.6.17)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4745		A 6 1 K 31/4745	4 C 0 6 5
31/496		31/496	4 C 0 8 6
31/517		31/517	
31/5377		31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 138 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-550216 (P2001-550216)
(86) (22) 出願日 平成12年12月22日 (2000.12.22)
(85) 翻訳文提出日 平成14年7月1日 (2002.7.1)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 0 0 / 1 3 2 3 6
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 4 9 6 7 6
(87) 国際公開日 平成13年7月12日 (2001.7.12)
(31) 優先権主張番号 1 9 9 6 3 8 6 8 . 3
(32) 優先日 平成11年12月30日 (1999.12.30)
(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
コマンディットゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 デー55216 インゲル
ハイム アム ライン (番地なし)
(72) 発明者 ルドルフ クラウス
ドイツ連邦共和国 88447 ヴァルトハウ
ゼン エシュヴェッヒ 11
(72) 発明者 エバーライン ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国 88400 ビペラッハ
オーバー アウ 6
(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外9名)

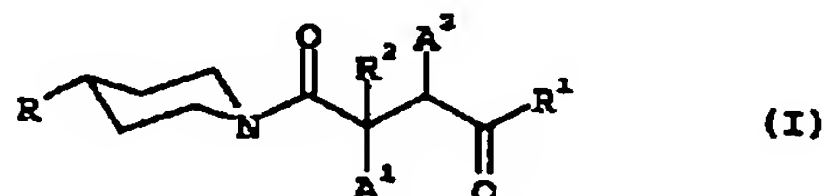
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピペリジン、これを含む医薬組成物及び製法

(57) 【要約】

本発明は、有効な薬理学的性質、特にCGRP拮抗活性を有する下記一般式を有する置換ピペリジン、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物、又は塩、特に無機又は有機酸又は無機又は有機塩基との生理的に許容しうる塩、その化合物を含む医薬組成物、使用及び製法に関する。

【化1】

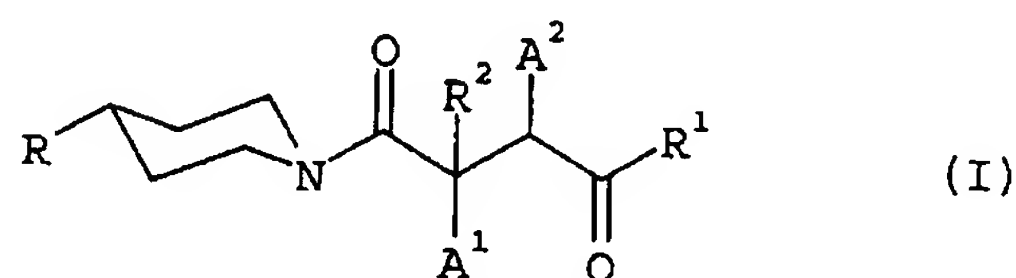


(式中、A¹、A²、R、R¹及びR²は請求項1で定義した通りである。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式を有する置換ピペリジン、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、又はその混合物、又は塩。

【化1】



チアザ、チアジアザ又はS,S-ジオキシドチアジアザ複素環基であり、
 ここで、上記複素環基は炭素原子又は窒素原子を介して結合し、
 窒素原子に隣接したカルボニル基¹又は²個を有し、
 窒素原子の1つにおいてアルキル基で置換されていてもよく、
 炭素原子1つ又は2つにおいて、同じでも異なってもよい、アルキル基、フェニル基、フェニルメチル基、ナフチル基、ビフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、1,3-チアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、1-メチルピラゾリル基、イミダゾリル基又は1-メチルイミダゾリル基で置換されていてもよく、
 上記不飽和複素環基の1種の1つの二重結合はベンゼン環、ピリジン環、ジアジン環、1,3-オキサゾール環、チオフェン環、フラン環、チオアオール環、ピロール環、N-メチルピロール環又はキノリン環、窒素原子にアルキル基で置換されていてもよい2(1H)-オキソキノリン環又はイミダゾール環又はN-メチルイミダゾール環と縮合していてもよく、上記不飽和複素環基の1種の2つのオレフィン二重結合もそれぞれベンゼン環と縮合していてもよく、
 ここで、Rに含まれるフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、1,3-チアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、1-メチルピラゾリル基、イミダゾリル基又は1-メチルイミダゾリル基、又はベンゾ、チエノ、ピリド又はジアジノ縮合複素環基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、アルキ

ル基、アルコキシ基、ニトロ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、プロピロニルアミノ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル基、(1-ピロリジニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、メチレンジオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、アルカノイル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

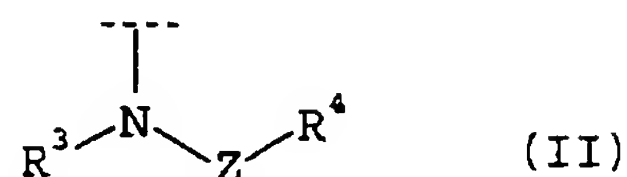
R^1 はフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1H-インドール-3-イル基、1-メチル-1H-インドール-3-イル基、1-ホルミル-1H-インドール-3-イル基、4-イミダゾリル基、1-メメチル-4-イミダゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、チアゾリル基、1H-インダゾール-3-イル基、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル基、ベンゾ[b]フラ-3-イル基、ベンゾ[b]チエン-3-イル基、ピリジニル基、キノリニル基又はイソキノリニル基であり、

ここで、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、炭素原子3~8個を有するアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、フェニル基、フェニルアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピロニルアミノ基、メチルスルホニルオキシ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルカノイル基、シアノ基、テトラゾリル基、フェニル基、ピリジニル基、チアゾリル基、フリル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

R^2 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基であり、

基 A^1 及び A^2 の一方は水素原子であり、もう一方はアミノ基、[1,4']ビペリジニル-1'-イル又はアルキルアミノ基又は下記基

【化2】



R^4 はアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基、ベンゾ[b]フラニル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリアルアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又は

ω 位においてアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-(C_{1-3} -アルキル)-N-(1'- C_{1-3} -アルキル-[1,4']ビペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、

独立して α 位においてアミノ基、tert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{[1,4']ビペリジニル-1'-イル}アセチルアミノ基で置換されていてもよい、炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

であり、

ここで、上記アルキル基又はアルケニル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~5個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい。]

【請求項2】 Rがモノ又はジ不飽和5~7員アザ、ジアザ、トリアザ又はテトラアザ複素環基であり、

ここで、上記複素環基は炭素原子又は窒素原子を介して結合し、

窒素原子に隣接したカルボニル基1又は2個を有し、

炭素原子において、フェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基又は1-メチルイミダゾリル基で置換されていてもよく、

上記不飽和複素環基の1種の1つのオレフィン二重結合はベンゼン環、ピリジン環、ジアジン環又はキノリン環又は窒素原子にメチル基で置換されていてもよい2(1H)-オキソキノリン環と縮合していてもよく、上記不飽和複素環基の1種の2つのオレフィン二重結合もそれぞれベンゼン環と縮合していてもよく、

ここで、Rに含まれるフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基又は1-メチルピラゾリル基、又はベンゾ、ピリド又はジアジノ縮合複素環基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、アセチル基、シアノ基又はトリフルオロメトキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

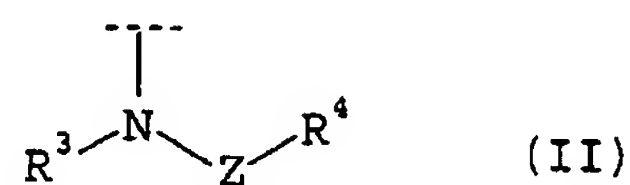
R¹がフェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基であり、

ここで、これらの芳香族基は、更に、同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、分枝鎖又は直鎖アルキル基、アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基又はアセチルアミノ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

R²が水素原子又はメチル基であり、

基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方がアミノ基、メチルアミノ基又はエチルアミノ基、[1,4']ピペリジニル-1'-イル又は下記基

【化3】



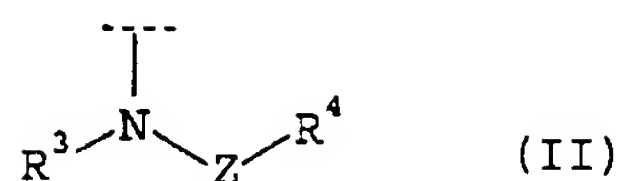
R^4 はアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1又は4-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基、ベンゾ[b]フラニル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又は1H-インドリル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は4-フェニルメチル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又は
 ω 位においてアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-メチルフェニルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジメチルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-メチル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、
 独立して α 位においてアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい、
 炭素原子1~7個を含む分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)であり、

ここで、上記アルキル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない

限り、炭素原子1~4個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー又は塩。

【請求項3】 Rがモノ不飽和5~7員ジアザ又はトリアザ複素環基であり、ここで、上記複素環基は窒素原子を介して結合し、窒素原子に隣接したカルボニル基を有し、更に、炭素原子においてフェニル基で置換されていてもよく、上記不飽和複素環基の1種の1つのオレフィン二重結合はベンゼン環又はキノリン環又は窒素原子にメチル基で置換されていてもよい2(1H)-オキソキノリン環と縮合していてもよく、上記不飽和複素環基の1種の2つのオレフィン二重結合もそれぞれベンゼン環と縮合していてもよく、ここで、Rに含まれるフェニル基、又はベンゾ縮合複素環基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、アセチル基、シアノ基又はトリフルオロメトキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、好ましくは、無置換又はフッ素原子、塩素原子又は臭素原子又はメチル基又はメトキシ基でモノ置換され、 R^1 が同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基又はアミノ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよいフェニル基であり、 R^2 が水素原子又はメチル基であり、基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方がアミノ基又はメチルアミノ、[1,4']ピペリジニル-1'-イル又は下記基

【化4】



(式中、 R^3 は水素原子又はメチル基であり、
 Z はカルボニル基又はスルホニル基であり、
 R^4 は分枝鎖又は直鎖 C_{1-5} -アルコキシ基、アミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基
 基、ベンゾ[b]フラン-2-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又は1H-インドール-2-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は4-フェニルメチル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又は
 ω 位においてアミノ基、フェニル基、2-ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-メチルフェニルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-ピペラジニル基、(2-ジメチルアミノエチル)-1-ピペラジニル基、1-メチル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換され、又は
 α 位においてアミノ基、又は
 ω 位においてアミノ基、フェニル基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基で置換され、 α 位においてアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されている
 炭素原子1~7個を含む分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)であり、
 ここで、上記アルキル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない

限り、炭素原子1~4個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい

請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー又は塩。

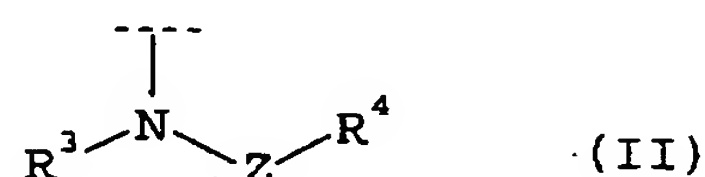
【請求項4】 Rが3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル基、1,3-ジヒドロ-4-フェニル-2H-2-オキソイミダゾール-1-イル基、2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル基、1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル基、1,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル基、1,3-ジヒドロ-5-メチル-2,4(2H,5H)-ジオキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル基、5,7-ジヒドロ-6-オキソ-1,3-ジベンゾジアゼピン-5-イル基又は1,3-ジヒドロ-2-オキソベンズイミダゾール-1-イル基であり、ここで、上記二環式複素環基は、更に、炭素骨格にメトキシ基でモノ置換されていてもよく、

R¹が同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子又はヒドロキシ基又はアミノ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよいフェニル基であり、

R²が水素原子又はメチル基であり、

基A¹及びA²の一方が水素原子であり、もう一方がアミノ基又はメチルアミノ、[1,4']ピペリジニル-1'-イル又は下記基

【化5】



(式中、R³は水素原子又はメチル基であり、

Zはカルボニル基又はスルホニル基であり、

R⁴は分枝鎖又は直鎖C₁₋₄-アルコキシ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1又は4-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、2-ピリジニルアミノ基、ベンゾ[

b)フラン-2-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又は1H-インドール-2-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は4-フェニルメチル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又は

ω 位においてアミノ基、2-ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-メチルフェニルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニル基、4-ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル

れていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換され、又は

ω 位においてアミノ基、フェニル基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基で置換され、 α 位においてアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されている

炭素原子1~7個、好ましくは炭素原子1~5個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

であり、

ここで、上記アルキル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~4個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい

請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー又は塩。

【請求項5】 請求項1記載の一般式Iの下記化合物。

(1) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)メチルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(2) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{[1,4']ビピペリジニル-1'

-イル}アセチル}メチルアミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(3) (R,S)-2-[(アセチル)メチルアミノ]-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(4) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1,4-ブタンジオン

(5) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[4-(ジメチルアミノ)-1-オキソブチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(6) (R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(7) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{{1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-4-イル}カルボニル}アミノ}-1,4-ブタンジオン

(8) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(9) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[5-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(10) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[5,7-ジヒドロ-6(6H)-オキソジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-5-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(11) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソ-4-フェニル-1-イミダゾリル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(12) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オ

キソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(13) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-5(5H)-オキソ-3-フェニル[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(14) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[7-メトキシ-2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{

ル)アセチル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(16) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(17) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(18) (R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(19) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[1,4'-ビピペリジニル-1'-イル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(20) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(21) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[1,4'-ビピペリジニル-1'-イル]カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

- (22) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (23) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (24) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (25) (R,S)-2-(アセチルアミノ)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (26) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-2-{{{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (27) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-2-{{[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (28) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (29) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{2-{{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}エチル}スルホニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (30) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}-アセチル}アミノ}-2-メチル-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
- (31) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-(フェノキシ

アセチルアミノ)-1,4-ブタンジオン

(32) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(4-クロロフェノキシアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(33) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェノキシアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(35) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(4-シアノフェノキシアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(36) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(ベンゾ[b]フラン-2-カルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(37) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-カルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(38) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(1H-インドール-2-カルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(39) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(フェニルアミノアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(40) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(N-メチルフェニルアミノ)アセチルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(41) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(N-メチル-4-クロロフェニ

ルアミノ)アセチルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(42) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(43) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(2-ピリジニルアセチル-アミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(44) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(2-ピリジニルアミノカルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(45) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(46) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(4-ピリジニル)-1-ピペラジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(47) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-1-ピペリジニル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(48) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(ヘキサヒドロ-4-メチル-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(49) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-1-ピペリジニル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(50) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{4-[4-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-ピペラジニル]-1-ピペリジニル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(51) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

ドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(53) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{N-メチル-N-{1'-メチル-[1,4']ピピペリジニル-4-イル}アミノ}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(54) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(55) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{3-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]-1-オキソプロピル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(56) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾイルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(57) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[4-(4-フェニルメチル-1-ピペラジニル)ベンゾイルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(58) 4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[2-(1,1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-1-オキソ-6-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)ヘキシル]-アミ

ノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]
-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(59) 4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[2-アミノ-1-オキソ-6-(フェニル
メトキシカルボニルアミノ)ヘキシル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テ
トラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(60) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{3-[4-(ジメチルアミノ)-1
-ピペリジニル]-1-オキソプロピル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テ
トラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(61) 4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[2-{{[1,4']ビピペリジニル-1'-
イル}-アセチル}アミノ}-1-オキソ-6-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)ヘキ
シル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピ
ン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(62) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{2-[4-(4-メチル-1-ピペ
ラジニル)-1-ピペリジニル]エチル}スルホニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,
3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタ
ンジオン

(63) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{2-[4-(4-メチル-1-ピペ
リジニル)-1-ピペラジニル]エチル}スルホニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,
3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタ
ンジオン

(64) 2-{[6-アミノ-2-{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}-アセチル}アミノ}-1-
オキソヘキシル]アミノ}-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オ
キソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1
,4-ブタンジオン

(65) 4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ
フェニル)-2-(1,1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-1-オキソプロピル]アミ
ノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]
-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(66) 2-{[2-アミノ-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソプロピル

]アミノ}-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
 (67) (R,S)-3-{{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}-)-4-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
 (68) (R,S)-4-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-3-{{[4-(4-

ジニル)アセチル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン
 又はその塩。

【請求項6】 無機又は有機酸又は無機又は有機塩基との請求項1~5のいずれか1項に記載の生理的に許容しうる塩。

【請求項7】 請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物又は請求項6記載の生理的に許容しうる塩を、任意により不活性担体及び/又は希釈剤の1種以上とともに含む医薬組成物。

【請求項8】 CGRP拮抗特性を有する医薬組成物を調製するための請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項9】 頭痛の緊急又は予防治療、インスリン非依存性糖尿病、心臓血管疾患、皮膚病、炎症性疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、過度の血管拡張に伴伴する疾患又は組織を通る血液循環の結果としての減少、モルヒネ耐性又は更年期顔面潮紅の調節に適した医薬組成物を調製するための請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

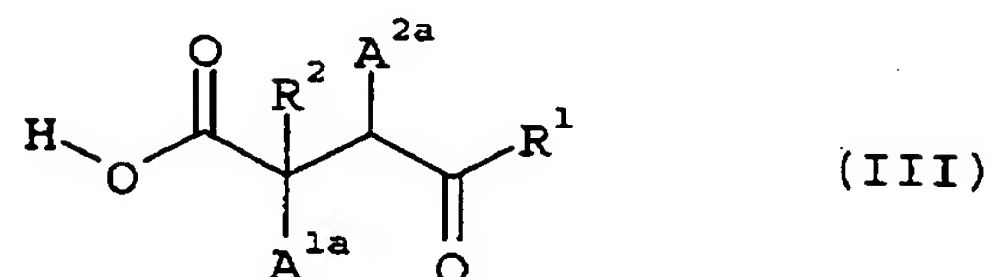
【請求項10】 請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物を不活性担体及び/又は希釈剤の1種以上に非化学的方法で混合することを特徴とする、請求項7記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項11】 請求項1~6記載の一般式Iの化合物の調製方法であって、
 a) A¹及びA²がアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて請求項1~5に記

載された通りである一般式(I)の化合物を調製するためには、

下記一般式

【化6】



(式中、 A^{1a} 及び A^{2a} はアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて請求項1～5に記載された A^1 及び A^2 を意味し、 R^1 及び R^2 は請求項1～5で定義した通りである。)

を有するカルボン酸と

下記一般式

【化7】



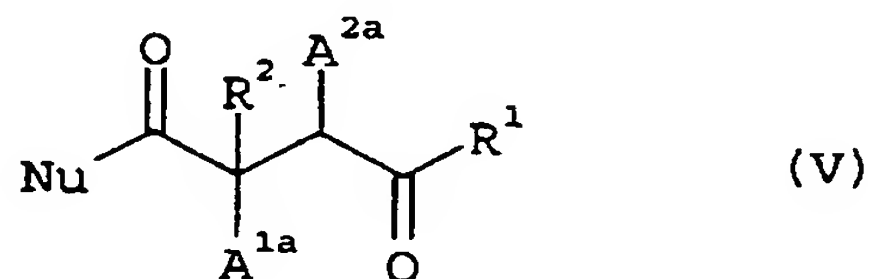
(式中、Rは請求項1～5で定義した通りである。)

有する化合物とをカップリングし、

b) A^1 及び A^2 がアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて請求項1～5に記載された通りである一般式(I)の化合物を調製するためには、

下記一般式

【化8】



(式中、 A^{1a} 及び A^{2a} はアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて請求項1～5に記載された A^1 及び A^2 を意味し、 R^1 及び R^2 は請求項1～5で定義した通りであり、Nuは脱離基である。)

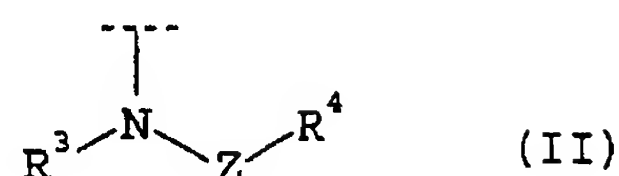
を有する化合物と下記一般式

【化9】



(式中、Rは請求項1～5で定義した通りである。)

を有する化合物とをカップリングし、

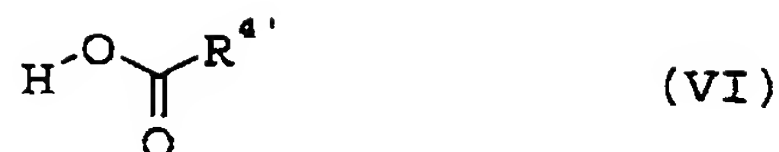


(式中、R³は請求項1～5で定義した通りであり、R⁴はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリアルアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又はω位においてピリジニル基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、独立してα位においてtert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1～7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

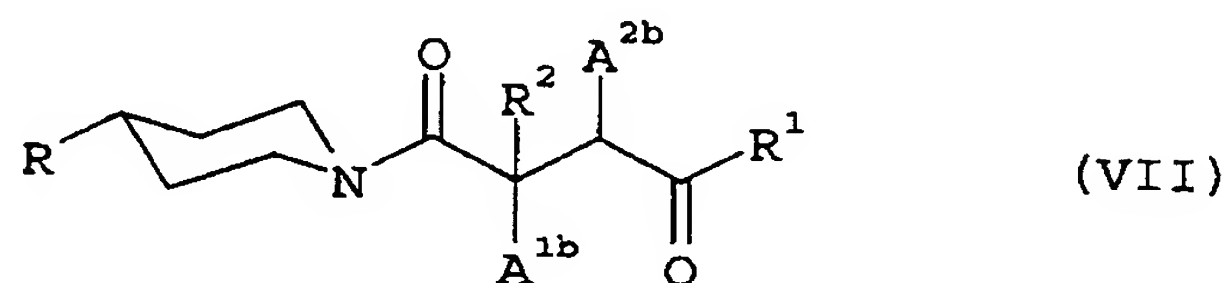
【化11】



(式中、 $\text{R}^{4'}$ はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリールアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基、又は ω 位においてピリジニル基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、独立して α 位においてtert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

を有するカルボン酸と下記一般式

【化12】



[式中、基 A^{1b} 及び A^{2b} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【化13】



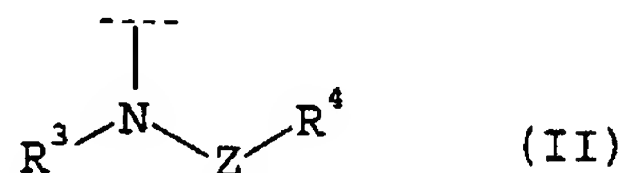
(式中、R、R¹、R²及びR³は請求項1~5で定義した通りである。)

である。]

を有するアミンとをカップリングし、

d) 2つの基A¹及びA²の一方が水素原子であり、もう一方が

【化14】



(式中、R³は請求項1~5で定義した通りであり、R⁴はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリアルアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又はω位においてピリジニル基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、α位においてtert-アルコキシカルボポニルアミノ基又は{{{[1,4']ビペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)

である一般式(I)の化合物を調製するためには、

下記一般式

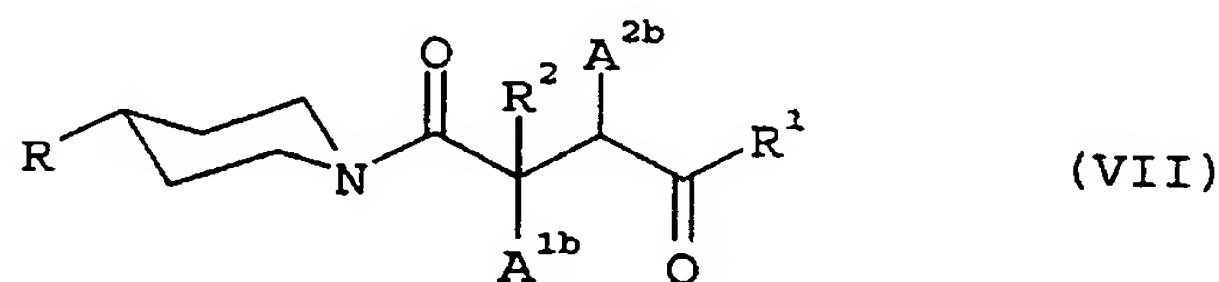
【化15】



(Nuは脱離基であり、 R^4 はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリールアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基、又は ω 位においてピリジニル基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、 α 位においてtert-アルコキシカルボボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)

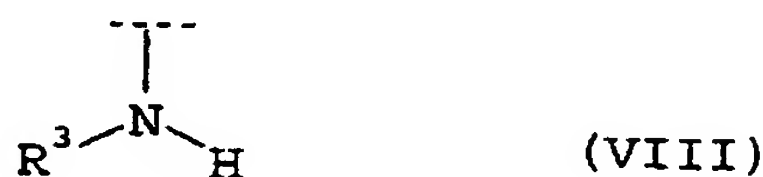
を有する化合物と下記一般式

【化16】



【式中、R、 R^1 及び R^2 は請求項1~5で定義した通りであり、基 A^{1b} 及び A^{2b} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【化17】



(式中、 R^3 は水素原子又はアルキル基である。) である。]

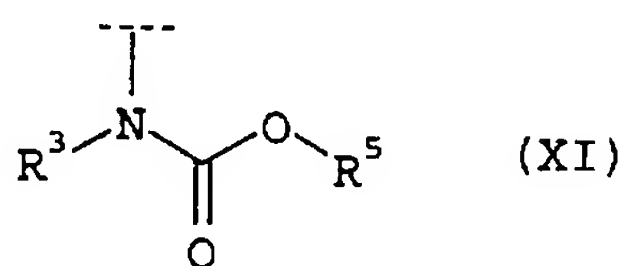
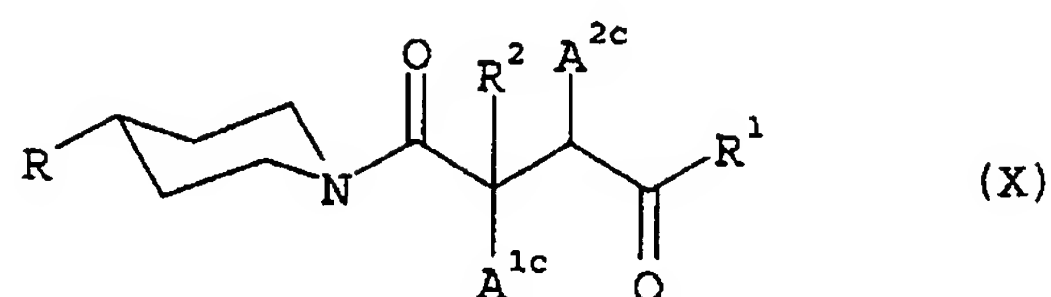
を有するアミンとをカップリングし、

e) 基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方がアルキル置換されていても

よいアミノ基である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【化18】

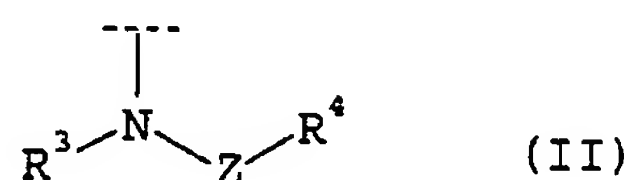


(式中、 R^5 はtert-アルキル基であり、 R 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は請求項1~5で定義した通りである。) である。]

を有する化合物を酸加水分解に供し、

f) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が基

【化20】

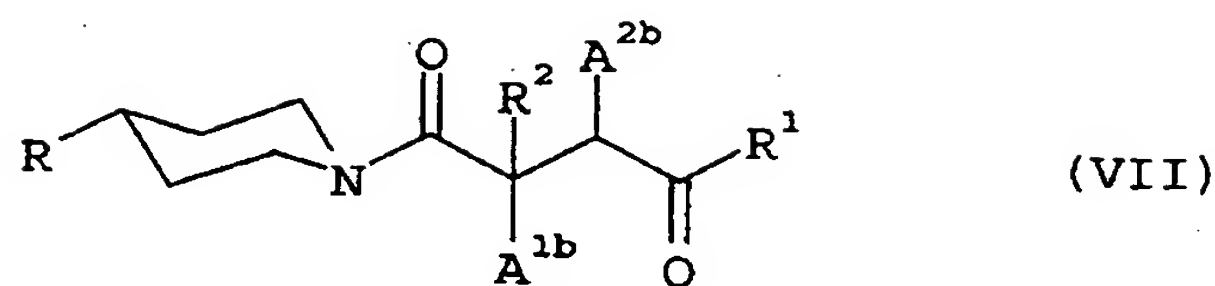


(式中、 R^3 は請求項1~5で定義した通りであり、 Z はカルボニル基であり、 R^4 はアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基又は1,2,4-トリアゾール-1-イル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【化21】



[式中、基 A^{1b} 及び A^{2b} の一方は水素原子であり、もう一方は基

【化22】



(式中、 R 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は請求項1~5で定義した通りである。)である。]

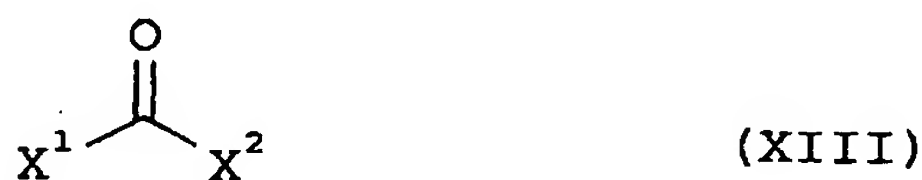
を有するアミンと下記一般式



(式中、 R^{4f} はアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基又は1,2,4-トリアゾール-1-イル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。)

を有する化合物、及び下記一般式

【化23】

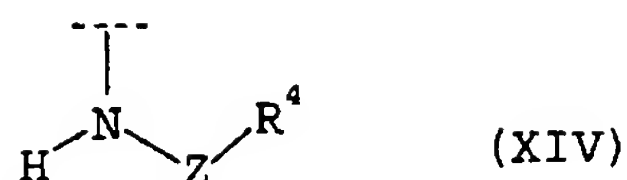


(式中、 X^1 及び X^2 はそれぞれ同じでも異なってもよい離核性基である。)

を有するカルボン酸とを反応させ、

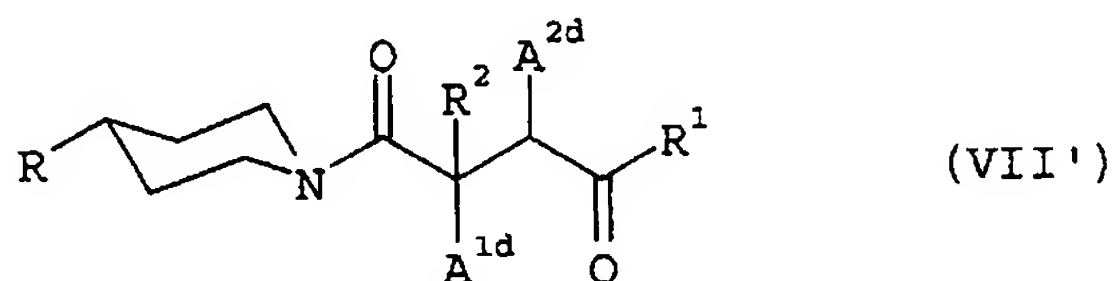
g) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【化24】



(式中、Zはカルボニル基であり、 R^4 はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基又は1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基である。)

【化25】



(式中、基 A^{1d} A^{2d} の一方は水素原子であり、もう一方はアミノ基であり、R及び R^{1} は請求項1~5で定義した通りである。)

を有するアミンと下記一般式



(式中、 $\text{R}^{\text{4}'}$ はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基又は1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。)

を有する化合物、及び下記一般式

【化26】



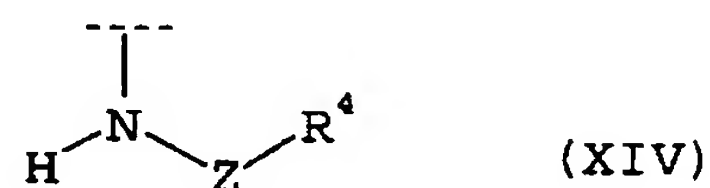
(式中、 X^{3} は X^{4} が(1H)-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基である場合にはフェノキシ基であり、 X^{4} が4-ニトロフェノキシ基である場合には4-ニトロフェノキシ基で

あり、 X^4 が2,4,5-トリクロロフェノキシ基である場合には塩素原子である。)

を有するカルボン酸誘導体とを反応させ、

h) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【化27】

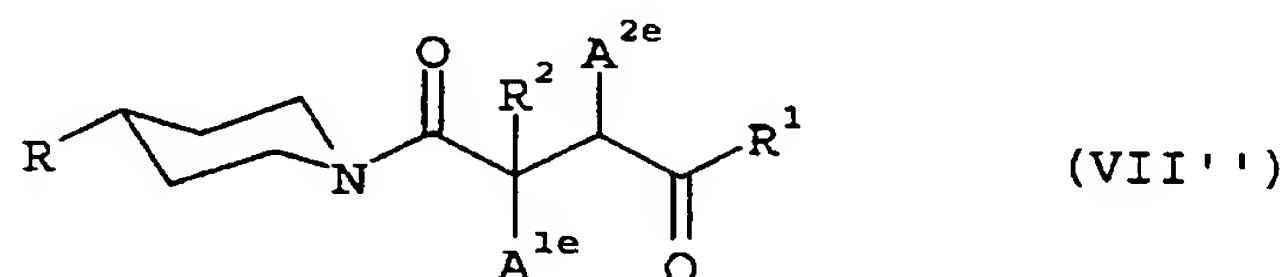


(式中、Zはスルホニル基であり、 R^4 はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基又は1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。)

である一般式(I)の化合物を調製するためには、

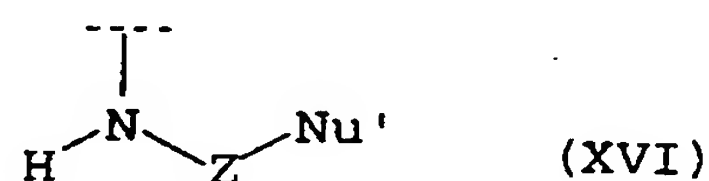
下記一般式

【化28】



[式中、基 A^{1e} 及び A^{2e} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【化29】



(式中、R及び R^1 は請求項1~5で定義した通りであり、Zはスルホニル基であり、 Nu' は脱離基である。)である。]

を有する化合物と下記一般式

$\text{H}-\text{R}^{4'}$ (XII')

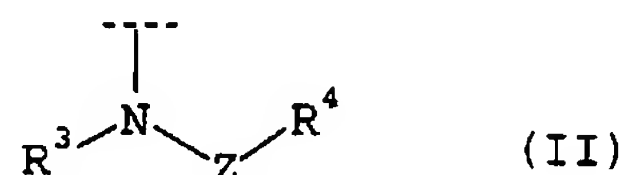
(式中、 $R^{4'}$ はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル

4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。)

を有するアミンとを反応させ、

i) 2つの基 A^1 及び A^2 が水素原子であり、もう一方が下記基

【化30】



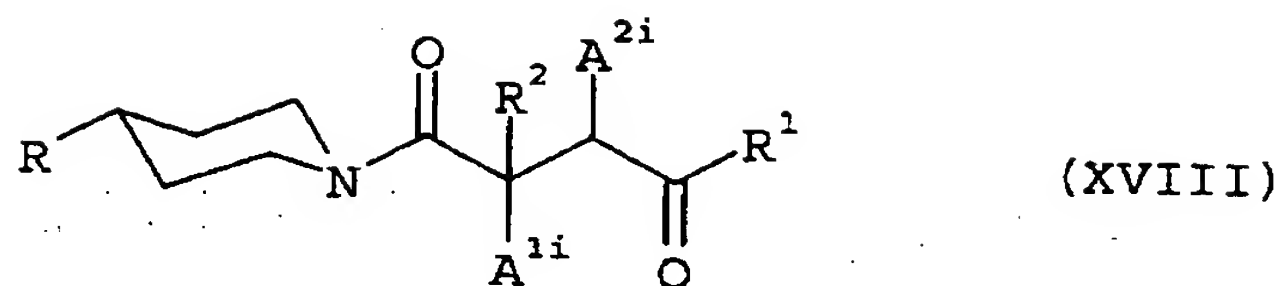
(式中、 R^4 は ω 位においてジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、 α 位においてtert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

である一般式(I)の化合物を調製するためには、

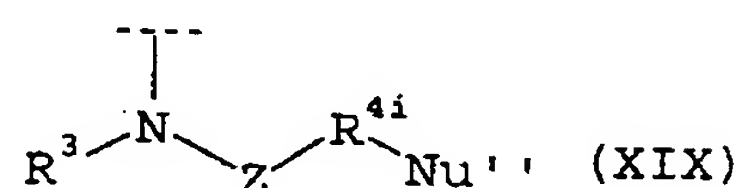
ジアルキルアミン、1位が無置換のフェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジン又はピペラジン、4-メチルピペラジン、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミン又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジンと

下記一般式

【化31】



〔式中、2つの基 A^{1i} 及び A^{2i} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基
【化32】



(式中、R、 R^1 、 R^2 及び R^3 及びZは請求項1～5で定義した通りであり、 R^{4i} は α 位においてtert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1～7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキレン基であり、

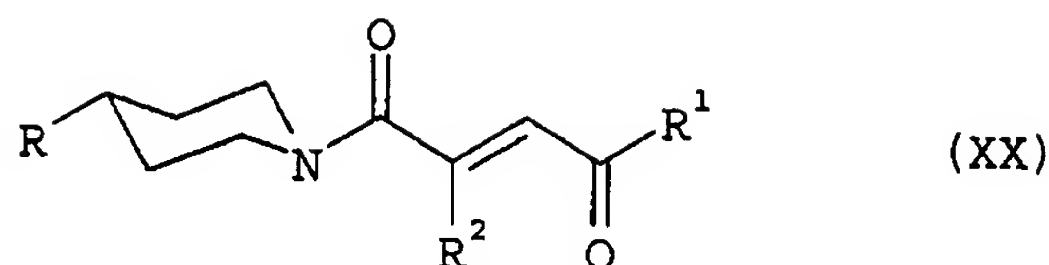
Nu''は ω 位の脱離基である。)である。]

を有する化合物とを反応させ、

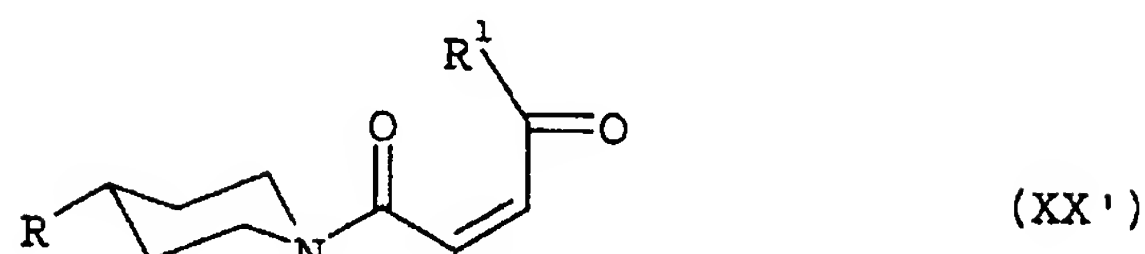
j) A^2 が水素原子であり、 A^1 がアルキル置換されていてもよいアミノ基又は[1,4']ピペリジニル-1'-イル基である一般式(I)の化合物を調製するためには、

下記一般式

【化33】



又は

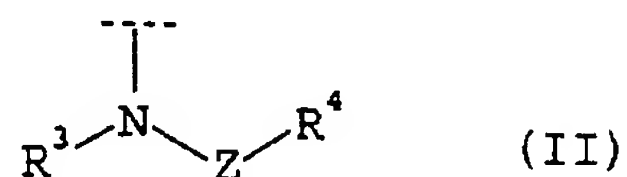


(式中、R、R¹ 及びR² は請求項1～5で定義した通りである。)

を有する化合物とアンモニア、アルキルアミン又は[1,4']ビピペリジニルとを反応させ、

k) 2つの基A¹ 及びA² の一方は水素原子であり、もう一方は基

【化34】



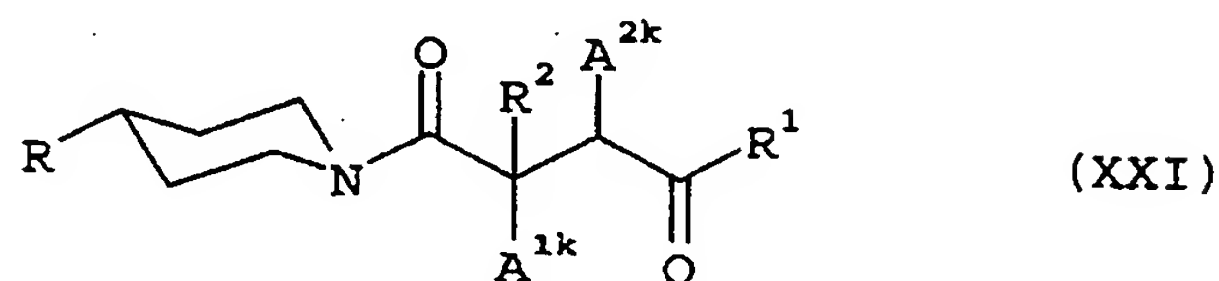
(式中、R³ は請求項1～5で定義した通りであり、R⁴ はα位において{{{[1,4']ビ
ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基を有し、ω位においてフェニル基、
ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アル
キルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメ
チルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン
-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラ
ジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピ
ペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又
は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,
4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジ
ニル基で置換されていてもよい炭素原子1～7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル

基であり、Zはカルボニル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

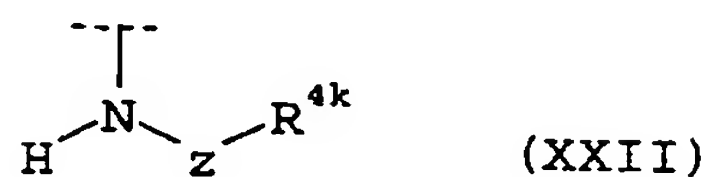
[1,4']ビペリジニル-1'-酢酸と下記一般式

【化35】



[式中、基 A^{1k} 及び A^{2k} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【化36】

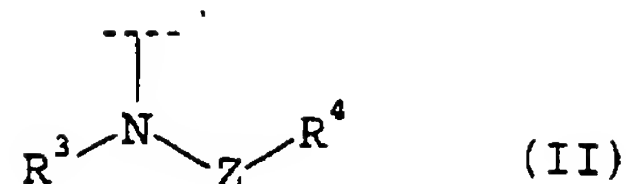


(式中、R、 R^1 及び R^2 は請求項1~5で定義した通りであり、 R^{4k} は α 位においてアミノ基を有し、 ω 位においてフェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)である。]

を有するアミンとを反応させ、

1) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【化37】



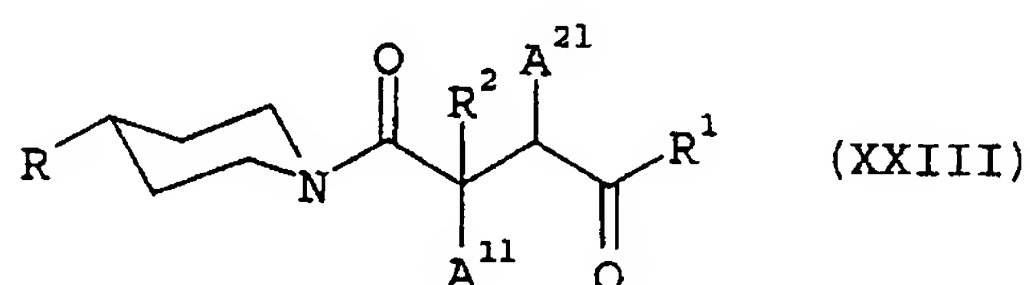
(式中、 R^3 及び Z は請求項1～5で定義した通りであり、 R^4 は ω 位においてアミノ基、[1,4']ビピペリジニル-1-イル基、フェニルアミノ基又はN-アルキルフェニ

-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1,2-エチレン基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

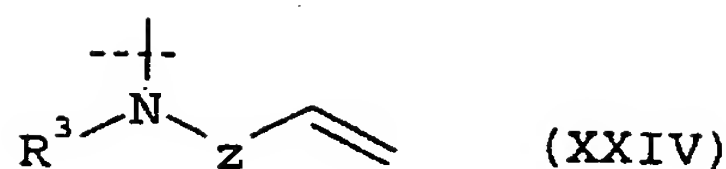
下記一般式

【化38】



[式中、 R 、 R^1 及び R^2 は請求項1～5で定義した通りであり、基 A^{11} 及び A^{21} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【化39】

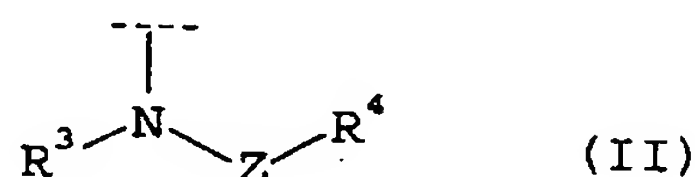


(式中、 R^3 及び Z は請求項1~5で定義した通りである。) である。]

を有する化合物とアンモニア、フェニルアミン又はN-アルキルフェニルアミン、[1,4']ビピペリジニル、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいジアルキルアミン、ピペリジン又はピペラジン、1-メチルピペラジン、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミン又は4-(1-ピペリジニルメチル)ピペリジンとを反応させ、

m) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【化40】

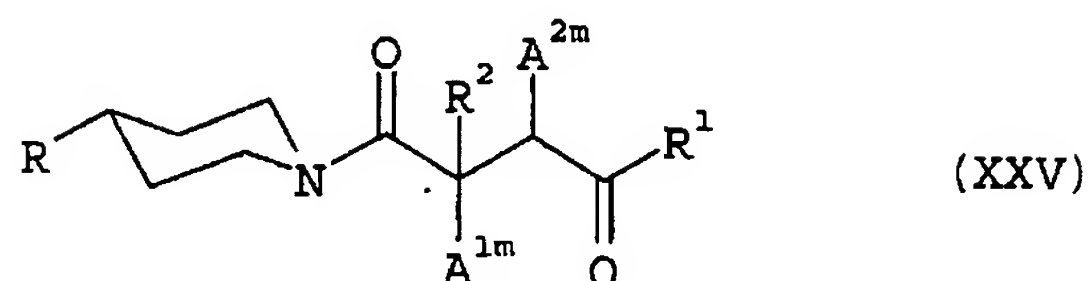


(式中、 R^3 及び Z は請求項1~5で定義した通りであり、 R^4 は α 位においてアミノ置換され、 ω 位においてアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

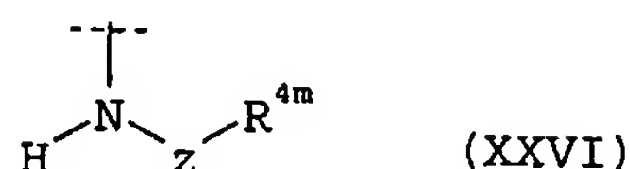
である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【化 4 1】



【化 4 2】

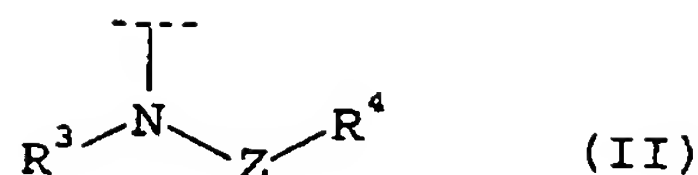


(式中、R、R¹ 及び R² 及び Z は請求項 1～5 で定義した通りであり、A^{1m} は α 位に *tert*-アルコキシカルボニルアミノ基を有し、ω 位においてアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又は N-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は 4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい炭素原子 1～7 個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。) である。]

を有する化合物を酸加水分解に供し、

n) 2つの基 A¹ 及び A² の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【化 4 3】

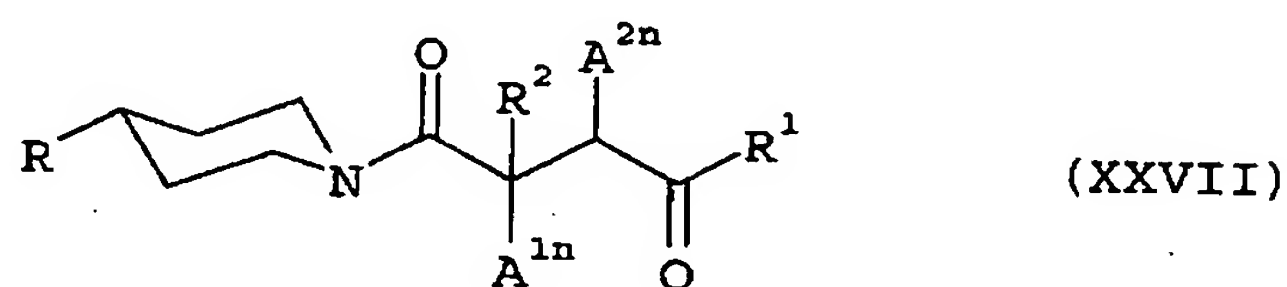


(式中、 R^3 及び Z は請求項1~5で定義した通りであり、 R^4 は α 位においてアミノ基又は{[1,4']ピピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換され、 ω 位において遊離アミノ基で置換されている炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

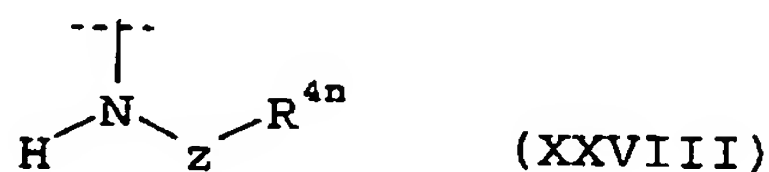
下記一般式

【化44】



【式中、2つの基 A^{1n} 及び A^{2n} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【化45】



(式中、 R 、 R^1 、 R^2 及び Z は請求項1~5で定義した通りであり、 R^{4n} は α 位においてアミノ基又は{[1,4']ピピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換され、 ω 位においてフェニルメトキシカルボニルアミノ基で置換されている炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。) である。]

を有する化合物を酸加水分解に供し、

所望される場合には、このようにして得られた一般式Iの化合物をそのジアステレオマー及び/又はエナンチオマーに分割すること及び/又は

このようにして得られた一般式Iの化合物をその塩、特に生理的に許容しうる塩

に変換することを特徴とする、前記方法。

【請求項12】 抗体を生産又は精製するための請求項1記載の一般式Iの化合物の使用。

【請求項13】 RIA分析やELISA分析のための又は神経伝達物質研究における診断補助又は分析補助としての請求項1記載の標識した一般式Iの化合物の使用。

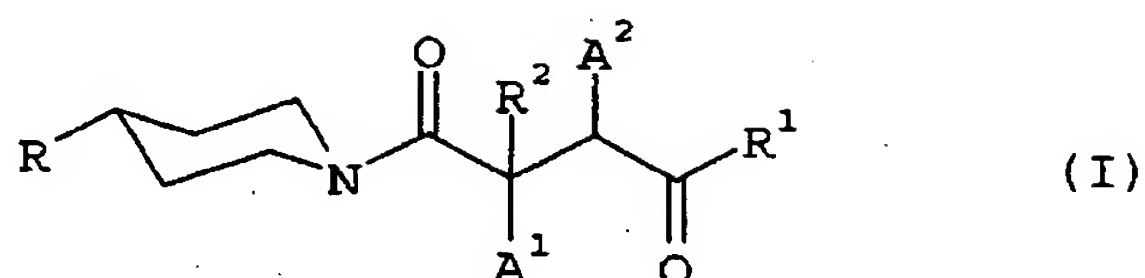
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、下記一般式

【0002】

【化46】



【0003】

を有する新規な置換ピペリジン、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物又は塩、特に無機又は有機酸又は無機又は有機塩基との生理的に許容しうる塩、その化合物を含む医薬組成物、使用及び製法に関する。

上記一般式 (I)において、

Rは飽和、モノ又はジ不飽和5～7員アザ、ジアザ、トリアザ、オキサザ、チアザ、チアジアザ又はS,S-ジオキシドチアジアザ複素環基であり、

ここで、上記複素環基は炭素原子又は窒素原子を介して結合し、

窒素原子に隣接したカルボニル基¹又は²個を有し、

窒素原子の1つにアルキル基で置換されていてもよく、

炭素原子1つ又は2つに、同じでも異なってもよい、アルキル基、フェニル基、フェニルメチル基、ナフチル基、ビフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、1,3-チアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、1-メチルピラゾリル基、イミダゾリル基又は1-メチルイミダゾリル基で置換されていてもよく、

上記不飽和複素環基の1種の1つの二重結合はベンゼン環、ピリジン環、ジアジン環、1,3-オキサゾール環、チオフェン環、フラン環、チオアオール環、ピロール環、N-メチルピロール環又はキノリン環、窒素原子にアルキル基で置換されていてもよい2(1H)-オキソキノリン環又はイミダゾール環又はN-メチルイミダゾール

環と縮合していてもよく、上記不飽和複素環基の1種の2つのオレフィン二重結合もそれぞれベンゼン環と縮合していてもよく、

【0004】

ここで、Rに含まれるフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、1,3-チアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、1-メチルピラゾリル基、イミダゾリル基又は1-メチルイミダゾリル基、又はベンゾ、チエノ、ピリド又はジアジノ縮合複素環基は、更に、

— — — — —
 ルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、プロピロニルアミノ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル基、(1-ピロリジニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、メチレンジオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、アルカノイル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

【0005】

R¹はフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1H-インドール-3-イル基、1-メチル-1H-インドール-3-イル基、1-ホルミル-1H-インドール-3-イル基、4-イミダゾリル基、1-メチル-4-イミダゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、チアゾリル基、1H-インダゾール-3-イル基、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル基、ベンゾ[b]フラ-3-イル基、ベンゾ[b]チエン-3-イル基、ピリジニル基、キノリニル基又はイソキノリニル基であり、

ここで、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、炭素原子3~8個を有するアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、フ

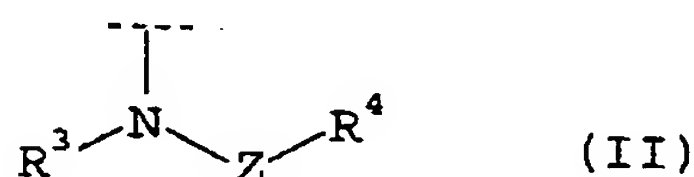
フェニル基、フェニルアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピロニルアミノ基、メチルスルホニルオキシ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルカノイル基、シアノ基、テトラゾリル基、フェニル基、ピリジニル基、チアゾリル基、フリル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

R^2 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基であり、

基 A^1 及び A^2 の一方は水素原子であり、もう一方はアミノ基、[1,4']ビピペリジニル-1'-イル又はアルキルアミノ基又は下記基

【0006】

【化47】



【0007】

(式中、 R^3 は水素原子又はアルキル基であり、

Z はカルボニル基又はスルホニル基であり、

R^4 はアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基、ベンゾ[b]フラニル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリアルアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又は

ω 位においてアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モル

ホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-(C₁₋₃-アルキル)-N-(1'-C₁₋₃-アルキル-[1,4']ビペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、

炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

であり、

ここで、上記アルキル基又はアルケニル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~5個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい。

【0008】

本発明は、一般式Iの化合物がキラル元素を1つだけ有する場合にはラセミ体に関する。しかしながら、適用には、一般式(I)の化合物に1個以上のキラル元素がある場合に存在する対掌体の個々のジアステレオマー対又はその混合物、及び上記ラセミ体を構成している個々の光学活性エナンチオマーが含まれる。

一般式(I)の化合物は、選択的CGRP拮抗特性に基づく価値のある薬理学的性質を有する。本発明は、更に、その化合物を含む医薬組成物、使用及び製法に関する。

上記一般式Iの好ましい化合物は、

Rがモノ又はジ不飽和5~7員アザ、ジアザ、トリアザ又はチアジアザ複素環基であり、

ここで、上記複素環基は炭素原子又は窒素原子を介して結合し、

窒素原子に隣接したカルボニル基1又は2個を有し、

炭素原子において、フェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基又は1-メチルイミダゾリル基で置換されていてもよく、

【0009】

上記不飽和複素環基の1種の1つのオレフィン二重結合はベンゼン環、ピリジン環、ジアジン環又はキノリン環又は窒素原子にメチル基で置換されていてもよい2(1H)-オキソキノリン環と縮合していてもよく、上記不飽和複素環基の1種の2つのオレフィン二重結合もそれぞれベンゼン環と縮合していてもよく、

ここで、Rに含まれるフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基又は1-メチルピラゾリル基、又はベンゾ、ピリド又はジアジノ縮合複素環基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、アセチル基、シアノ基又はトリフルオロメトキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

R¹がフェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基であり、

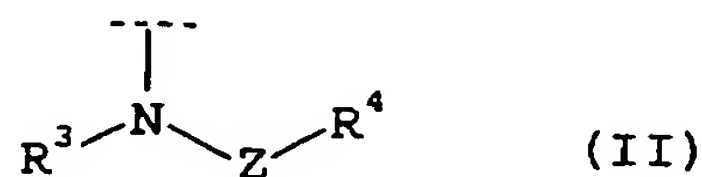
ここで、これらの芳香族基は、更に、同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、分枝鎖又は直鎖アルキル基、アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基又はアセチルアミノ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

R²が水素原子又はメチル基であり、

基A¹及びA²の一方が水素原子であり、もう一方がアミノ基、メチルアミノ基又はエチルアミノ基、[1,4']ビピペリジニル-1'-イル又は下記基

【0010】

【化48】



【0011】

(式中、 R^3 は水素原子、メチル基又はエチル基であり、

Zはカルボニル基又はスルホニル基であり、

R^4 はアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1又は4-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基、ベンゾ[b]フラニル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又

ω位においてアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-メチルフェニルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジメチルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-メチル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、独立してα位においてアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい、炭素原子1~7個を含む分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

であり、

ここで、上記アルキル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~4個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー又は塩である。

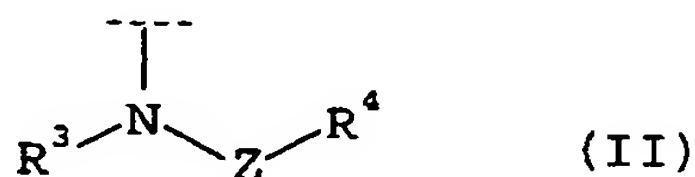
【0012】

上記一般式Iの特に好ましい化合物は、

Rがモノ不飽和5～7員ジアザ又はトリアザ複素環基であり、
 ここで、上記複素環基は窒素原子を介して結合し、
 窒素原子に隣接したカルボニル基を有し、
 更に、炭素原子においてフェニル基で置換されていてもよく、
 上記不飽和複素環基の1種の1つのオレフィン二重結合はベンゼン環又はキノリン環又は窒素原子にメチル基で置換されていてもよい2(1H)-オキソキノリン環と縮合していてもよく、上記不飽和複素環基の1種の2つのオレフィン二重結合もそれぞれベンゼン環と縮合していてもよく、
 ここで、Rに含まれるフェニル基、又はベンゾ縮合複素環基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、アセチル基、シアノ基又はトリフルオロメトキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、好ましくは、無置換又はフッ素原子、塩素原子又は臭素原子又はメチル基又はメトキシ基でモノ置換され、
 R^1 が同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基又はアミノ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよいフェニル基であり、
 R^2 が水素原子又はメチル基であり、
 基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方がアミノ基又はメチルアミノ、[1,4']ピペリジニル-1'-イル又は下記基

【0013】

【化49】



【0014】

(式中、 R^3 は水素原子又はメチル基であり、
 Zはカルボニル基又はスルホニル基であり、

R⁴は分枝鎖又は直鎖C₁₋₅-アルコキシ基、アミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1又は4-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、2-ピリジニルアミノ基、ベンゾ[b]フラン-2-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又は1H-インドール-2-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は4-フェニルメチル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又は

ω位においてアミノ基、フェニル基、2-ピリジニル基、フェノキシ基、フェニル

リニル基、4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-ピペラジニル基、(2-ジメチルアミノエチル)-1-ピペラジニル基、1-メチル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換され、又は

【0015】

α位においてアミノ基、又は

ω位においてアミノ基、フェニル基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基で置換され、α位においてアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基又は{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチルアミノ基で置換されている

炭素原子1~7個を含む分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

であり、

ここで、上記アルキル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~4個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい

化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー又は塩である。

【0016】

上記一般式 (I) の特に好ましい化合物は、

Rが3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル基、1,3-ジヒドロ-4-フェニル-2H-2-オキソイミダゾール-1-イル基、2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル基、1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル基、1,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル基、1,3-ジヒドロ-5-メチル-2,4(2H,5H)-ジオキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル基、5,7-ジヒドロ-6-オキソ-1,3-ジベンゾジアゼピン-5-イル基又は1,3-ジヒドロ-2-オキソベンズイミダゾール-1-イル基であり、

ここで、上記二環式複素環基は、更に、炭素骨格にメトキシ基でモノ置換されているもよく、

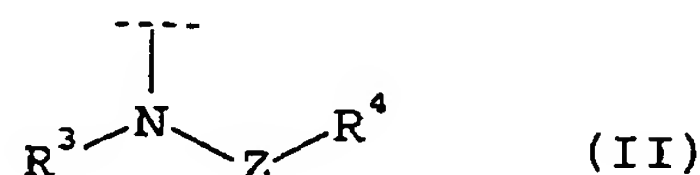
R¹が同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子又はヒドロキシ基又はアミノ基でモノ、ジ又はトリ置換されているもよいフェニル基であり、

R²が水素原子又はメチル基であり、

基A¹及びA²の一方が水素原子であり、もう一方がアミノ基又はメチルアミノ、[1,4']ピペリジニル-1'-イル又は下記基

【0017】

【化50】



【0018】

(式中、R³は水素原子又はメチル基であり、

Zはカルボニル基又はスルホニル基であり、

R⁴は分枝鎖又は直鎖C₁₋₄-アルコキシ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されているもよい1又は4-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、2-ピリジニルアミノ基、ベンゾ[b]フラン-2-イル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基又は1H-インドール-2-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は4-フェニルメチル-1-ピペラジニル基で置換さ

れていてもよいフェニル基又は

ω 位においてアミノ基、2-ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-メチルフェニルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニル基、4-ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-メチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-ピペラジニル基、1-メチル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換さ

(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換され、又は

【0019】

ω 位においてアミノ基、フェニル基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基で置換され、 α 位においてアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されている

炭素原子1~7個、好ましくは炭素原子1~5個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

であり、

ここで、上記アルキル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~4個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよく、上記芳香族基又はヘテロ芳香族基は、更に、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子、シアノ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよい

化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー又は塩である。

【0020】

特に好ましい化合物の例として次の化合物が挙げられる。

(1) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)メチルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(2) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}メチルアミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-

-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(3) (R,S)-2-[(アセチル)メチルアミノ]-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(4) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1,4-ブタンジオン

(5) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[4-(ジメチルアミノ)-1-オキソブチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

【0021】

(6) (R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(7) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{{[1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-4-イル}カルボニル}アミノ}-1,4-ブタンジオン

(8) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-2(2H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(9) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[5-メチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(10) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[5,7-ジヒドロ-6(6H)-オキソジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-5-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(11) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソ-4-フェニル-1-イミダゾリル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

【0022】

(12) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(13) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[1,4-ジヒドロ-5(5H)-オキソ-3-フェニル[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

(14) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[7-メトキシ-2(2H)-オキ

(15) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(16) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル]-1-ピペリジニル}-2-{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}-1,4-ブタンジオン

【0023】

(17) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(18) (R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(19) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[1,4'-ビピペリジニル-1'-イル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(20) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(21) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[1,4'-ビピペリジニル-

1'-イル}カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0024】

(22) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(23) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(24) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(25) (R,S)-2-(アセチルアミノ)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(26) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-2-{{{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0025】

(27) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-2-{{[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(28) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(29) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{2-{{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}エチル}スルホニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(30) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{[1,4']-ビピペリジニル-

1'-イル}-アセチル}アミノ}-2-メチル-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(31) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-2-(フェノキシアセチルアミノ)-1,4-ブタンジオン

【0026】

(32) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(4-クロロフェノキシアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(33) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェノキシアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(34) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(4-ブロモフェノキシアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(35) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(4-シアノフェノキシアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(36) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(ベンゾ[b]フラン-2-カルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0027】

(37) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-カルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(38) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(1H-インドール-2-カルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(39) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(フェニルアミノアセチルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

アミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(40) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(N-メチルフェニルアミノ)アセチルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(41) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(N-メチル-4-クロロフェニルアミノ)アセチルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0028】

(42) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(43) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(2-ピリジニルアセチル-アミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(44) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(2-ピリジニルアミノカルボニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(45) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(46) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(4-ピリジニル)-1-ピペラジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0029】

(47) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(48) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(ヘキサヒドロ-4-メチル-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(49) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-1-ピペリジニル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタ

プロピル)-1-ピペラジニル]-1-ピペリジニル}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0030】

(51) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(52) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{3-{[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル}-1-オキソプロピル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(53) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{N-メチル-N-{1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-4-イル}アミノ}アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(54) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(55) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{3-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]-1-オキソプロピル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタン

ジオン

【0031】

(56) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾイルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(57) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[4-(4-フェニルメチル-1-ピペラジニル)ベンゾイルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(58) 4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[2-(1,1-ジメチルエトキシカルボニルアミノ)-1-オキソ-6-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)ヘキシル]-アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(59) 4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[2-アミノ-1-オキソ-6-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)ヘキシル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(60) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[3-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0032】

(61) 4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[2-{{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}-アセチル}アミノ}-1-オキソ-6-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)ヘキシル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(62) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{2-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]エチル}スルホニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(63) (R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{2-[4-(4-メチル-1-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]エチル}スルホニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,

3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(64) 2-{[6-アミノ-2-{{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}-1-オキソヘキシル]アミノ}-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

【0033】

ノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(66) 2-{[2-アミノ-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソプロピル]アミノ}-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(67) (R,S)-3-{{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}-4-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

(68) (R,S)-4-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-3-{{[4-(4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル]アセチル}アミノ}-1,4-ブタンジオン

(69) (R,S)-4-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-3-{{[4-メチル-1-ピペラジニル]アセチル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

又はその塩。

【0034】

特に言及される一般式 (I) の下位群の化合物は、

Rが飽和、モノ又はジ飽和5~7員アザ、ジアザ、トリアザ、オキサザ、チアザ、チアジアザ又はS,S-ジオキシドチアジアザ複素環基であり、

ここで、上記複素環基は炭素原子又は窒素原子を介して結合していてもよく、窒

素原子に隣接したカルボニル基¹又は²個を有してもよく、
窒素原子の¹つにアルキル基で置換されていてもよく、
¹つ又は²つの炭素原子において同じでも異なってもよいアルキル基、フェニル基、
フェニルメチル基、ナフチル基、ビフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、
フリル基、チエニル基、ピロリル基、1,3-オキサゾリル基、1,3-チアゾリル基、
イソキサゾリル基、ピラゾリル基、1-メチルピラゾリル基、イミダゾリル基
又は1-メチルイミダゾリル基で置換されていてもよく、
上記不飽和複素環基の¹種の¹つの二重結合はベンゼン環、ピリジン環、ジアジン環、
1,3-オキサゾール環、チオフェン環、フラン環、チアゾール環、ピロール環、
N-メチルピロール環又はキノリン環、窒素原子にアルキル基で置換されていてもよい2(1H)-
オキソキノリン環又はイミダゾール又はN-メチルイミダゾール環と縮合していてもよく、
上記複素環基の¹種の²つのオレフィン二重結合もそれぞれベンゼン環に縮合していてもよく、

【0035】

ここで、Rに含まれるフェニル基、ピリジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、
1,3-オキサゾリル基、1,3-チアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、1-メチルピラゾリル基、
イミダゾリル基又は1-メチルイミダゾリル基、又はベンゾ、チエノ、ピリド又はジアジノ縮合複素環基は、更に、炭素骨格に同じでも異なってもよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、アルキル基、アルコキシ基、
ニトロ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ジアルキルアミノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル、
(1-ピロリジニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、
メチレンジオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、アルカノイル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基でモノ、ジ又はトリ置換

されていてもよく、

R^2 がフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1H-インドール-3-イル基、1-メチル-1H-インドール-3-イル基、1-ホルミル-1H-インドール-3-イル基、4-イミダゾリル基、1-メチル-4-イミダゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、チアゾリル基、1H-インダゾール-3-イル基、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル基、ベンゾ[b]フラ-3-イル基、ベンゾ[b]チエン-3-イル基、ピリジニル基、キノリニル基又はイソキノリニル基であり、

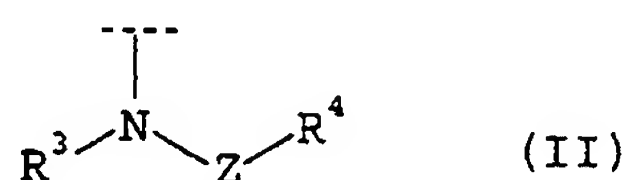
もよいフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、アルキル基、炭素原子3~8個を有するシクロアルキル基、フェニルアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、フェニル基、フェニルアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、メチルスルホニルオキシ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルカノイル基、シアノ基、テトラゾリル基、フェニル基、ピリジニル基、チアゾリル基、フリル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく、

R^2 が水素原子であり、

基 A^1 及び A^2 の一方は水素原子であり、もう一方はアミノ基、[1,4']ピペリジニル-1'-イル基又は下記基

【0037】

【化51】



【0038】

(式中、 R^3 は水素原子又はアルキル基であり、
 Z はカルボニル基又はスルホニル基であり、
 R^4 はアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基又は ω 位においてジアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又は4-メチル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよい炭素原子1~4個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

であり、

ここで、上記アルキル基又はアルケニル基又は上記基に含まれるアルキル基は、特にことわらない限り、炭素原子1~5個を有し、分枝鎖又は直鎖であってもよい化合物を含んでいる。

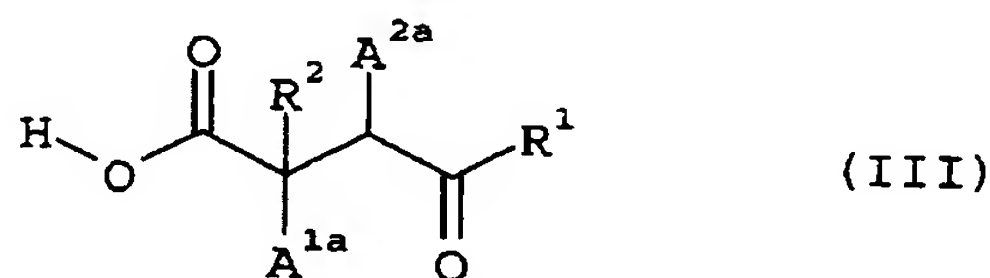
一般式Iの化合物は、原則として既知の方法で調製される。次の方法は、本発明の一般式Iの化合物を調製するのに特に適切である。

a) A^1 及び A^2 がアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて上記の通りである一般式(I)の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0039】

【化52】



【0040】

(式中、 A^{1a} 及び A^{2a} はアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて上記の A^1 及び A^2 を意味し、 R^1 及び R^2 は請求項1~5で上で定義した通りである。)

を有するカルボン酸と

下記一般式

【0041】

【化53】



(IV)

【0042】

(式中、Rは上で定義した通りである。)

、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2を参照されたい。
)、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)又はエチル(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのようなカルボジイミド、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)又は-テトラフルオロボレート(TBTU)又は1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用いて行われる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)又は3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)を添加することにより、所望される場合には起こり得るラセミ化を更に抑えることができ、反応速度を高めることもできる。カップリングは、通常、等モル量のカップリング成分又はジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)又はその混合物のような溶媒中のカップリング剤と-30~+30℃、好ましくは-20~+25℃の温度で行われる。必要な場合には、N-エチルジイソプロピルアミン(DIEA)(ヒューニツヒ塩基)が補助塩基として追加されることが好ましい。

【0043】

いわゆる無水物法は、更に、一般式Iの化合物を合成するカップリング法として用いられている(M. Bodanszky, 『ペプチド化学』, Springer-Verlag 1988, p. 58-59; M. Bodanszky, 『ペプチド合成の原理』, Springer-Verlag 1984, p. 2

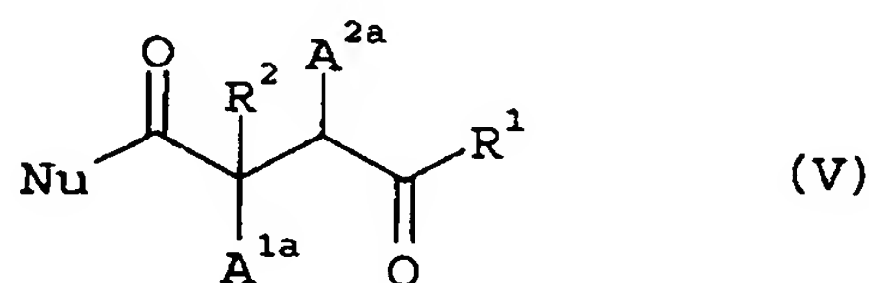
1-27を参照されたい。) 混合無水物法のVaughan変法も好ましく(J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), カップリングすべき一般式 (III) のカルボン酸とモノイソブチルカーボネートの混合無水物が4-メチルモルホリン又は4-エチルモルホリンのような塩基の存在下にイソブチルクロロカーボネートを用いて得られる。この混合無水物の調製とアミンとのカップリングは、ワンポット法で上記溶媒を用いて-20~+25℃、好ましくは0~+25℃の温度で行われる。

b) A^1 及び A^2 がアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて上記の通りである一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0044】

【化54】



【0045】

(式中、 A^{1a} 及び A^{2a} はアルキル置換されていてもよいアミノ基を除いて上記 A^1 及び A^2 を意味し、 R^1 及び R^2 は上で定義した通りであり、Nuは脱離基、例えば、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のようなハロゲン原子、アルキル部分に炭素原子1~10個を有するアルキルスルホニルオキシ基、同じでも異なってもよい塩素原子又は臭素原子、メチル基又はニトロ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基又はナフチルスルホニルオキシ基、1H-イミダゾール-1-イル基、炭素骨格に1又は2個のメチル基で置換されていてもよい1H-ピラゾール-1-イル基、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、ビニル基、プロパルギル基、p-ニトロフェニル基、2,4-ジニトロフェニル基、トリクロロフェニル基、ペンタクロロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、ピラニル基又はピリジニル基、ジメチルアミノルオキシ基、2(1H)-オキソピリジン-1-イルオキシ基、2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ基、フタルイミジルオキシ基、1H-ベンゾトリアゾ-

ル-1-イルオキシ基又はアジド基である。)

を有する化合物と下記一般式

【0046】

【化55】



(IV)

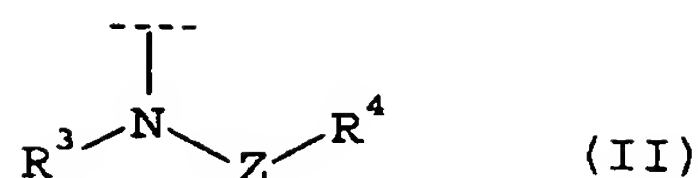
を有する化合物とをカップリングする。

反応は、ショッテン・バウマン又はアインホルン条件下で行われる。即ち、成分を少なくとも1当量の補助塩基の存在下に $-50^{\circ}\text{C} \sim +120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C} + 30^{\circ}\text{C}$ の温度で、任意により溶媒の存在下に反応させる。用いられる補助塩基は、好ましくはアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、アルカリ金属酢酸塩、例えば、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム、又は第三級アミン、例えば、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-エチルジシクロヘキシルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンであり、用いられる溶媒は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はその混合物であってもよい。補助塩基としてアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属酢酸塩を用いる場合には、水を共溶媒として反応混合液に添加してもよい。

c) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【0048】

【化56】



【0049】

(式中、 R^3 は上で定義した通りであり、 R^4 はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリアルアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基又は ω 位においてピリジニル基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、独立して α 位においてtert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチルアミノ基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0050】

【化57】



【0051】

(式中、 $\text{R}^{4'}$ はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリアルアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基、又は ω 位においてピリジニル基、フェニル基、フェノキシ基又はフ

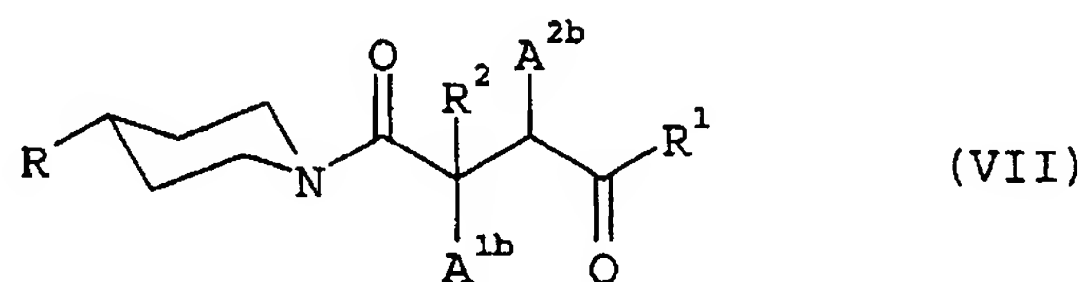
エニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-

基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

を有するカルボン酸と下記一般式

【0052】

【化58】



【0053】

[式中、基 A^{1b} 及び A^{2b} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【0054】

【化59】



【0055】

(式中、R、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上で定義した通りである。)

である。]

を有するアミンとをカップリングする。

カップリングは、好ましくは、ペプチド化学から既知の方法を用いて（例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2を参照されたい。）、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)又はエチル(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのようなカルボジイミド、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)又は-テトラフルオロボレート(TBTU)又は1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用いて行われる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)又は3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)を添加することにより、所望される場合には起こり得るラセミ化を更に抑えることができ、反応速度を高めることもできる。カップリングは、通常、等モル量のカップリング成分又はジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)又はその混合物のような溶媒中のカップリング剤と-30~+30℃、好ましくは-20~+25℃の温度で行われる。必要な場合には、N-エチルジイソプロピルアミン(DIEA)（ヒューニツヒ塩基）が補助塩基として追加されることが好ましい。

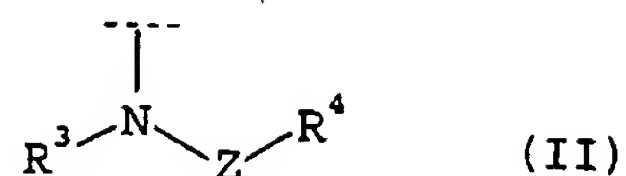
【0056】

いわゆる無水物法は、更に、一般式Iの化合物を合成するカップリング法として用いられている（M. Bodanszky, 『ペプチド化学』, Springer-Verlag 1988, p. 58-59; M. Bodanszky, 『ペプチド合成の原理』, Springer-Verlag 1984, p. 21-27を参照されたい。）混合無水物法のVaughan変法も好ましく（J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)）、カップリングすべき一般式 (III) のカルボン酸とモノイソブチルカーボネートの混合無水物が4-メチルモルホリン又は4-エチルモルホリンのような塩基の存在下にイソブチルクロロカーボネートを用いて得られる。この混合無水物の調製とアミンとのカップリングは、ワンポット法で上記溶媒を用いて-20~+25℃、好ましくは0~+25℃の温度で行われる。

d) 2つの基A¹及びA²の一方が水素原子であり、もう一方が

【0057】

【化60】



【0058】

(式中、 R^3 は上で定義した通りであり、 R^4 はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インド

基、フェノキシ基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、 α 位においてtert-アルコキシカルボボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0059】

【化61】



【0060】

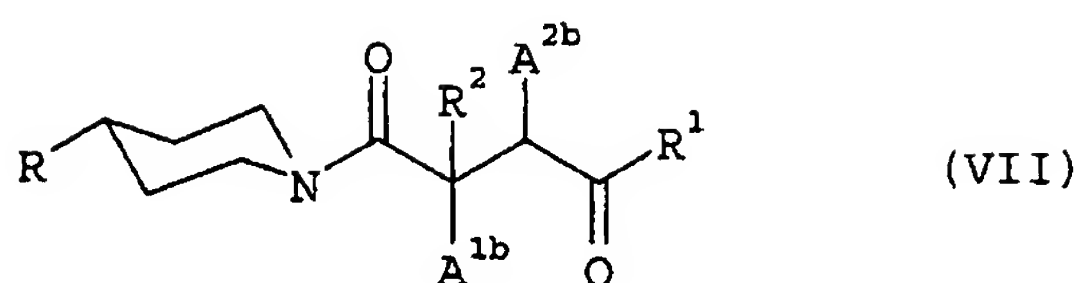
(Nuは脱離基例えば、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のようなハロゲン原子

、アルキル部分に炭素原子1~10個を有するアルキルスルホニルオキシ基、同じでも異なってもよい塩素原子又は臭素原子、メチル基又はニトロ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基又はナフチルスルホニルオキシ基、1H-イミダゾール-1-イル基、炭素骨格に1又は2個のメチル基で置換されていてもよい1H-ピラゾール-1-イル基、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基、ビニル基、プロパルギル基、p-ニトロフェニル基、2,4-ジニトロフェニル基、トリクロロフェニル基、ペンタクロロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、ピラニル基又はピリジニル基、ジメチルアミニルオキシ基、2(1H)-オキソピリジン-1-イルオキシ基、2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ基、フタルイミジルオキシ基、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ基又はアジド基であり、R^{4'} はベンゾ[b]フラニル基又は1H-インドリル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-アリールアルキル-1-ピペラジニル基で置換されていてもよいフェニル基、又はω位においてピリジニル基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルメトキシカルボニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、α位においてtert-アルコキシカルボボニルアミノ基又は{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)

を有する化合物と下記一般式

【0061】

【化62】



【0062】

[式中、R、R¹及びR²は上で定義した通りであり、基A^{1b}及びA^{2b}の一方は水素原子であり、もう一方は下記基



【0064】

(式中、R³は水素原子又はアルキル基である。)である。]

を有するアミンとをカップリングする。

反応は、ショットテン・バウマン又はアインホルン条件下で行われる。即ち、成分を少なくとも1当量の補助塩基の存在下に-50℃～+120℃、好ましくは-10℃+30℃の温度で、任意により溶媒の存在下に反応させる。用いられる補助塩基は、好ましくはアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、アルカリ金属酢酸塩、例えば、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム、又は第三級アミン、例えば、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-エチルジシクロヘキシルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンであり、用いられる溶媒は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はその混合物であってもよい。補助塩基としてアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属酢酸塩を用いる場合

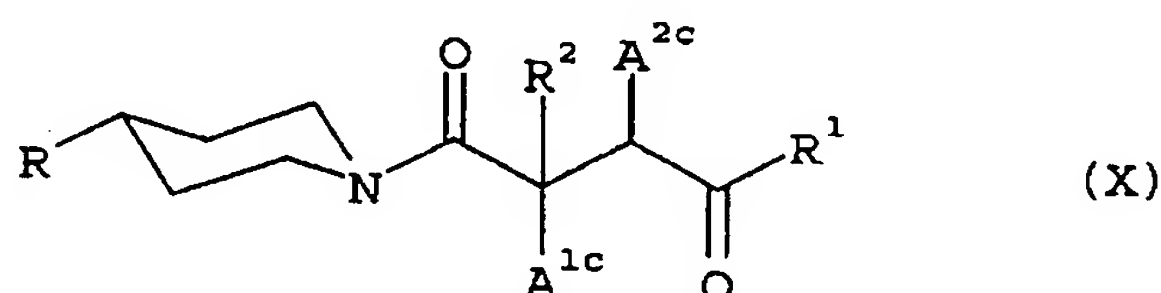
には、水を共溶媒として反応混合液に添加してもよい。

e) 基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方がアルキル置換されていてもよいアミノ基である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0065】

【化64】

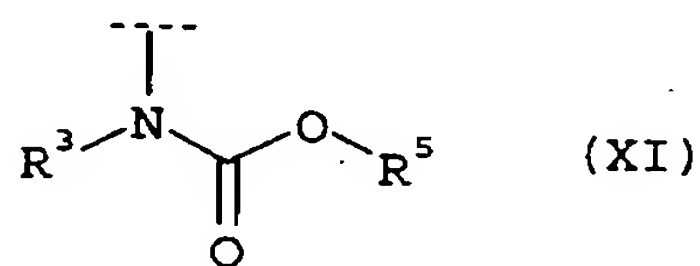


【0066】

[式中、2つの基 A^{1c} 及び A^{2c} は水素原子であり、もう一方は基

【0067】

【化65】



【0068】

(式中、 R^5 はtert-アルキル基であり、 R 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上で定義した通りである。)である。]

を有する化合物を酸加水分解に供する。

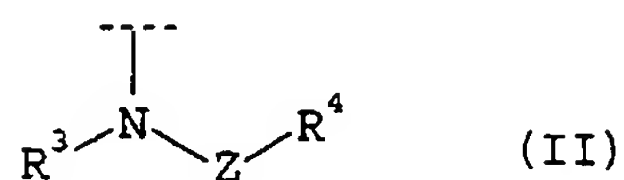
トリフルオロ酢酸による酸加水分解が好ましく、不活性溶媒、例えば、ジクロロメタンの存在下又は不在下に、好ましくは水を存在させずに処理される。適切な温度は $-50\sim+90^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは 0°C ～室温である。還流条件下に一般式(X)の化合物のメタノール性塩酸溶液による酸加水分解を行うことは良好であるが、実験からカルボキシアミド官能基とエステル官能基に対する攻撃を完全に除外することができないことがわかり、これがトリフルオロ酢酸変法が一般的な選択法であ

る理由である。

f) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が基

【0069】

【化66】



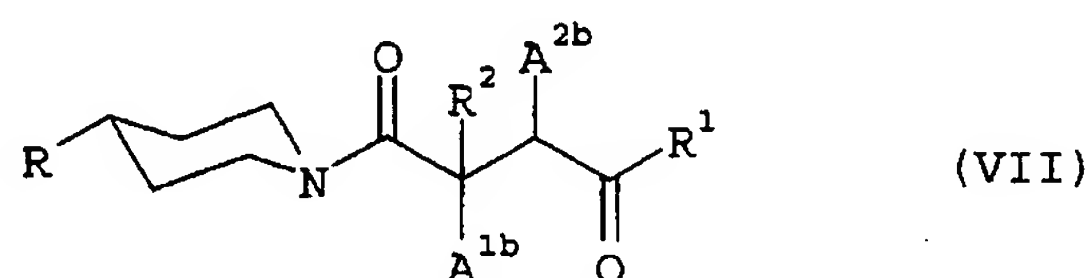
シ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基又は1,2,4-トリアゾール-1-イル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0071】

【化67】



【0072】

【式中、基 A^{1b} 及び A^{2b} の一方は水素原子であり、もう一方は基

【0073】

【化68】



【0074】

(式中、R、R¹、R²及びR³は上で定義した通りである。)である。]

を有するアミンと下記一般式



(式中、R^fはアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基、1-メチル-4-ピペリジニルオキシ基、ピリジニルアミノ基又は1,2,4-トリアゾール-1-イル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。)

を有する化合物、及び下記一般式

【0075】

【化69】



【0076】

(式中、X¹及びX²はそれぞれ同じでも異なってもよい離核性基、好ましくは1H-イミダゾール-1-イル基、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、トリクロロメトキシ基、2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ基又は塩素原子である。)

を有するカルボン酸とを反応させる。

【0077】

理論的に2段階反応である反応は、通常は、ワンポット法として、好ましくは、第1段階では2成分XII又はVIIの一方と等モル量の一般式XIIIのカルボン酸誘導体とを低い温度で反応させ、次に、少なくとも等モル量のもう一方の成分 VII又はXIIを添加し、反応を高温で終了させることにより行われる。一般式XIIの成分がアルコールに対応する場合には、触媒量の関連アルコキシド又はイミダゾールナトリウムを用いて反応を加速させることができるが、一般式VIIの化合物が第一級アミンである場合には、触媒はほとんど必要ない。ビス(トリクロロメチル)カーボネートとの反応は、好ましくは、少なくとも2当量(ビス(トリクロロメチ

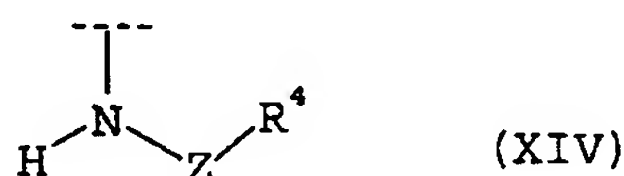
ル)カーボネートに対して)の第三級アミン、例えば、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンの存在下に行われる。無水でなければならない溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン又はアセトニトリルが挙げられる。カルボニル成分としてビス(トリクロロメチル)カーボネートが用い

℃、好ましくは-5~+10℃であり、第2反応段階は+15℃~使用溶媒の沸点温度、好ましくは+20℃~+70℃である(H. A. Staab & W. Rohr, 『Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)』, Neuere Methoden der Praeparativen Organischen Chemie, Vol. V, p. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer & R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937 - 1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara & H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)); M. Turconi, M. Nicola, L. Maiocchi, R. Michelletti, E. Giraldo & A. Donetti, J. Med. Chem. 33, 2101-2108, 2106 ff (1990)も参照されたい。)

g) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【0078】

【化70】



【0079】

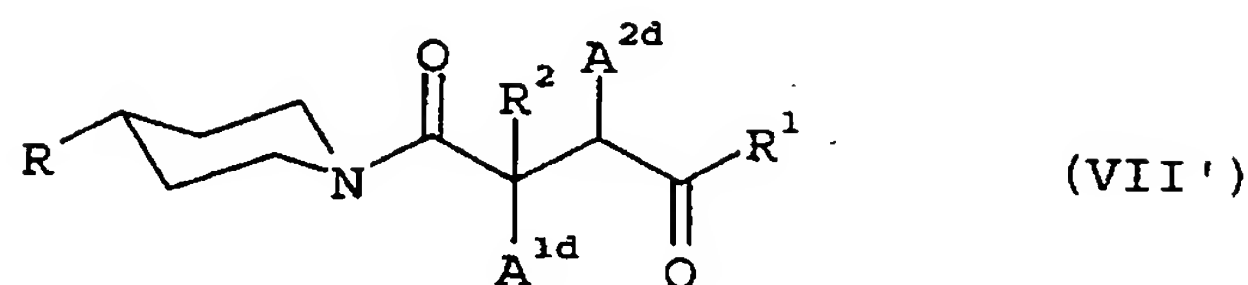
(式中、Zはカルボニル基であり、 R^4 はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基又は1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0080】

【化71】



【0081】

(式中、基 A^{1d} 及び A^{2d} の一方は水素原子であり、もう一方はアミノ基であり、 R 及び R^1 は上で定義した通りである。)

を有するアミンと下記一般式

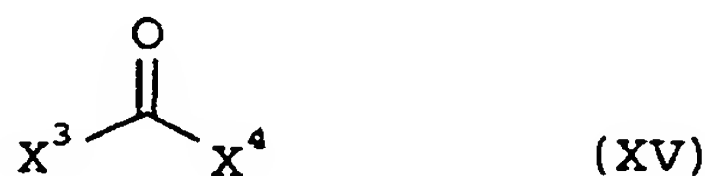
$H-R^4$ (XII')

(式中、 R^4 はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基又は1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。)

を有する化合物、及び下記一般式

【0082】

【化72】



【0083】

(式中、 X^3 は X^4 が(1H)-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル基である場合にはフェノキシ基であり、 X^4 が4-ニトロフェノキシ基である場合には4-ニトロフェノキシ基であり、 X^4 が2,4,5-トリクロロフェノキシ基である場合には塩素原子である。)

を有するカルボン酸誘導体とを反応させる。

反応は、理論的に2段階反応であり、分離し得るウレタンの中間体が生成する

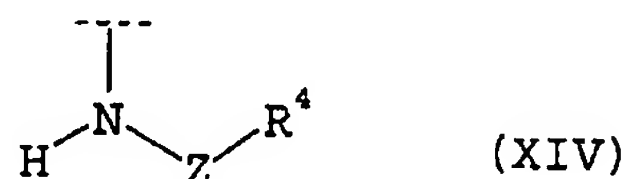
。しかしながら、反応は、ワンポット反応として行うこともできる。好ましくは、第1段階では、2つの成分XII'又はVII'の一方と等モル量の一般式XVのカルボン酸誘導体とを適切な溶媒中低い温度で反応させ、次に、少なくとも等モル量のもう一方の成分VII'又はXII'を添加し、反応を高い温度で完了させる。反応は、好ましくは、無水溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル又は無水クロロ炭化水素、例えば、ジクロロ

ては+20℃～使用溶媒の沸点温度、好ましくは+20℃～100℃である (R. W. Adamiak & J. Stawinski, Tetrahedron Letters 1977, 22, 1935-1936; A. W. Lipkowski, S. W. Tam & P. S. Portoghese, J. med. Chem. 29, 1222 - 1225 (1986); J. Izdebski & D. Pawlak, Synthesis 1989, 423 - 425も参照されたい。)。

h) 2つの基A¹及びA²の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【0084】

【化73】



【0085】

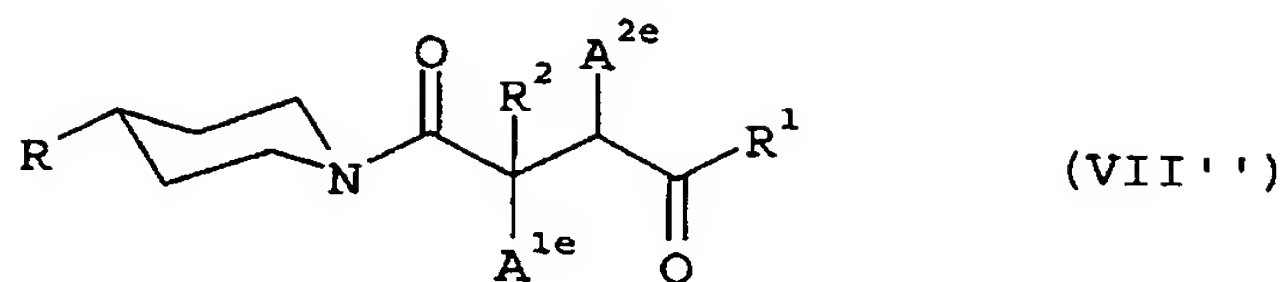
(式中、Zはスルホニル基であり、R⁴はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基又は1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0086】

【化74】

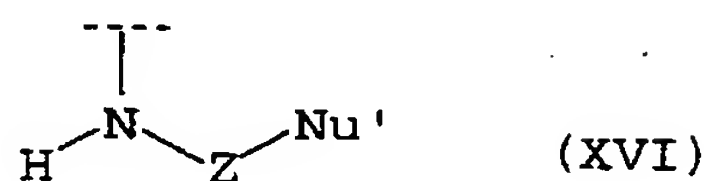


【0087】

[式中、基 A^{1e} 及び A^{2e} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【0088】

【化75】



【0089】

(式中、R及び R^1 は上で定義した通りであり、Zはスルホニル基であり、 Nu' は脱離基、例えば、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のようなハロゲン原子、炭素原子10個までのアルキル基又はアリールスルホニルオキシ基又はアルコキシ基、例えば、メトキシ基又はエトキシ基、又は同じでも異なってもよい塩素原子又は臭素原子に、メチル基、ニトロ基又はヒドロキシ基でモノ、ジ又はトリ置換されているフェノキシ基又はナフトキシ基である。)である。]

を有する化合物と下記一般式



(式中、 R^4 はアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基、1-メチル-4-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又はピペリジニル基で置換されているピペリジニル基である。)

を有するアミンとを反応させる。

一般式XVIにおいて Nu' がハロゲン原子、アルキル基又はアリールスルホニルオキシ基である場合には、ショットテン・バウマン又はアインホルン条件下で行われる。即ち、成分を少なくとも1当量の補助塩基の存在下に $-50^{\circ}\text{C} \sim +120^{\circ}\text{C}$ 、好まし

くは -10°C $+30^{\circ}\text{C}$ の温度で、任意により溶媒の存在下に反応させる。

【0090】

用いられる補助塩基は、好ましくはアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、アルカリ金属酢酸塩、例えば、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム、又は第三級アミン、例えば、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチルジ

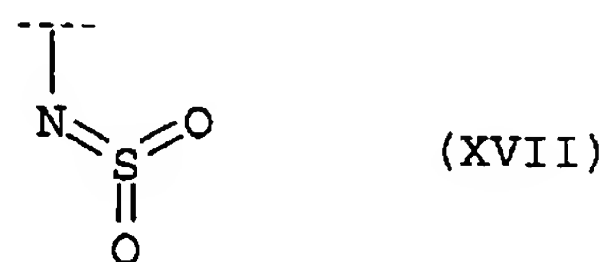
れる溶媒は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はその混合物であってもよい。補助塩基としてアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属酢酸塩を用いる場合には、水を共溶媒として反応混合液に添加してもよい。

一般式XVIの化合物の離核性基Nu'としては2-ヒドロキシフェノキシ基が好ましく、一般式XII'のアミンとの反応の溶媒としては沸騰ジオキサンが好ましい。

下記部分構造XVIIを有する分離できないアザスルフェンは、反応の中間生成物として生成する。

【0091】

【化76】

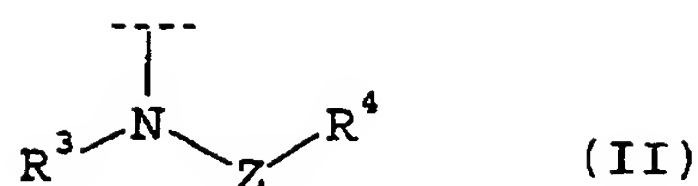


【0092】

i) 2つの基 A^1 及び A^2 が水素原子であり、もう一方が下記基

【0093】

【化77】



【0094】

(式中、 R^4 は ω 位においてジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよく、 α 位においてtert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{{{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

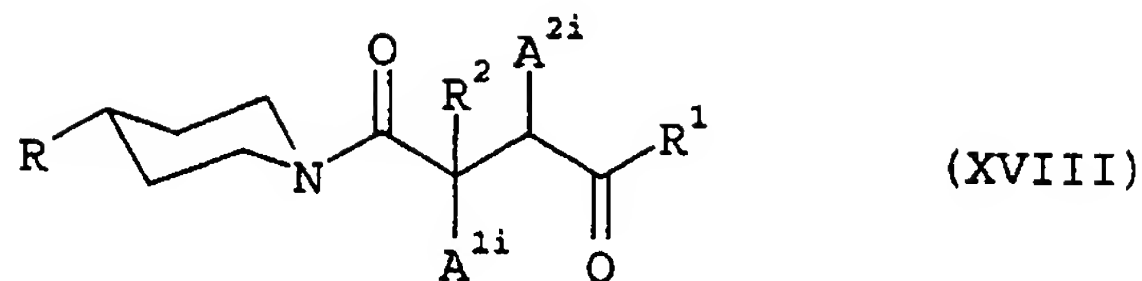
である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

ジアルキルアミン、1位が無置換のフェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジン又はピペラジン、4-メチルピペラジン、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミン又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジンと

下記一般式

【0095】

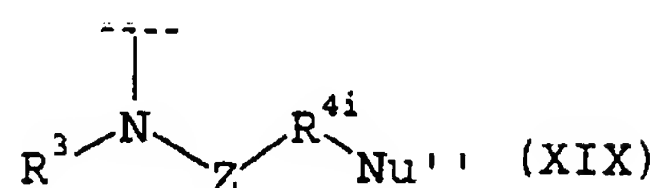
【化78】



【0096】

〔式中、2つの基 A^{1i} 及び A^{2i} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【0097】



【0098】

(式中、 R 、 R^1 、 R^2 及び R^3 及び Z は上で定義した通りであり、 R^{4i} は α 位においてtert-アルコキシカルボニルアミノ基又は{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキレン基であり、

Nu'' は ω 位の脱離基、例えば、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のようなハロゲン原子、アルキル部分に炭素原子1~10個を有するアルキルスルホニルオキシ基、同じでも異なってもよい塩素原子又は臭素原子、メチル基又はニトロ基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基又はナフチルスルホニルオキシ基である。)である。]

を有する化合物とを反応させる。

【0099】

反応は、補助塩基の存在下又は不在下に 0°C ~ $+140^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $+20^{\circ}\text{C}$ ~ $+100^{\circ}\text{C}$ の温度で溶媒の存在下に行われる。適切な補助塩基としては、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウムが挙げられ、好ましくは、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、又はアルカリ金属酢酸塩、

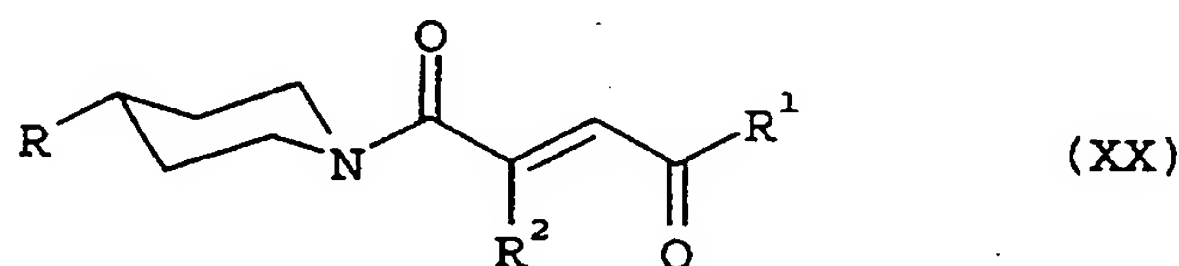
例えば、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム、又は第三級アミン、例えば、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-エチルジシクロヘキシルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンが挙げられ、適切な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンが挙げられるが、好ましくは双極子非プロトン性溶媒、例えば、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、メチルイソブチルケトン又はその混合物が挙げられる。補助塩基としてアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属酢酸塩を用いる場合には、水を共溶媒として反応混合液に添加してもよい。更に、一般式Vの出発物質の基Xの反応性を高めるために、有機ヨウ化物又は好ましくは無機ヨウ化物を反応混合液に添加してもよい。

j) A^2 が水素原子であり、 A^1 がアルキル置換されていてもよいアミノ基又は[1,4']ビペリジニル-1'-イル基である一般式(I)の化合物を調製するためには、

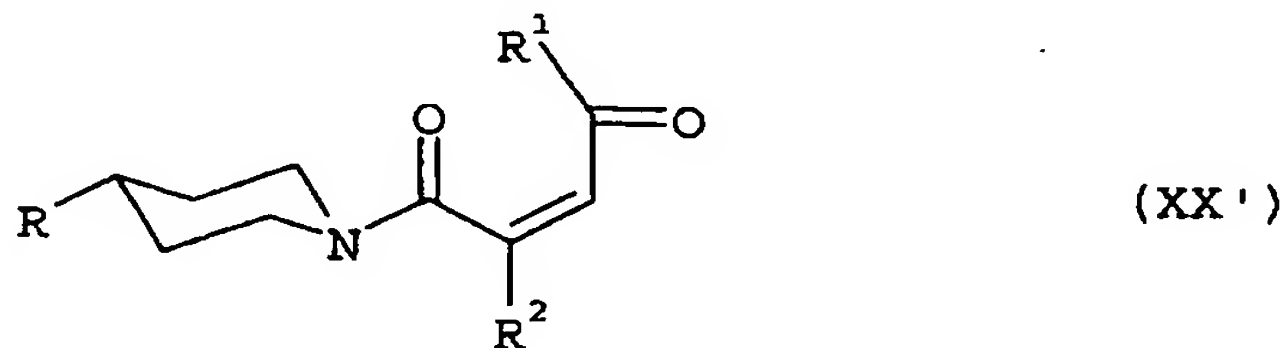
下記一般式

【0100】

【化80】



又は



【0101】

(式中、R、 R^1 及び R^2 は上で定義した通りである。)

を有する化合物とアンモニア、アルキルアミン又は[1,4']ビペリジニルとを反

応させる。

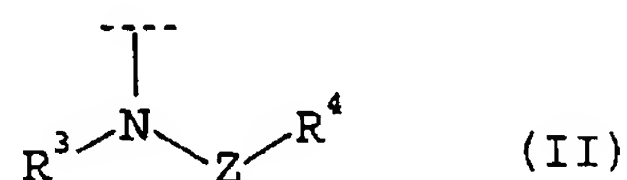
反応は、適度の条件下で触媒を添加せずにたいてい巧く行われる。反応は、一般的には $-10^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $+15 \sim +35^{\circ}\text{C}$ の温度、常圧 ~ 300 barの圧力で溶媒を添加せずに又は添加して行うことができる。使用できる好ましい溶媒は、アルコール、例えば、メタノール又はエタノール、又はエーテル、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサンである。触媒を必要とする場合には、塩基性触媒又は酸性触媒を用いることができる。好ましい塩基性触

媒は、例えば、ナトリウムエトキシド又はカリウムメトキシド、又は水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(トライトンB)が挙げられ、酸性触媒としては特に水酢酸が挙げられる。

k) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方は水素原子であり、もう一方は基

【0102】

【化81】



【0103】

(式中、 R^3 は上で定義した通りであり、 R^4 は α 位において{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基を有し、 ω 位においてフェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ピペ

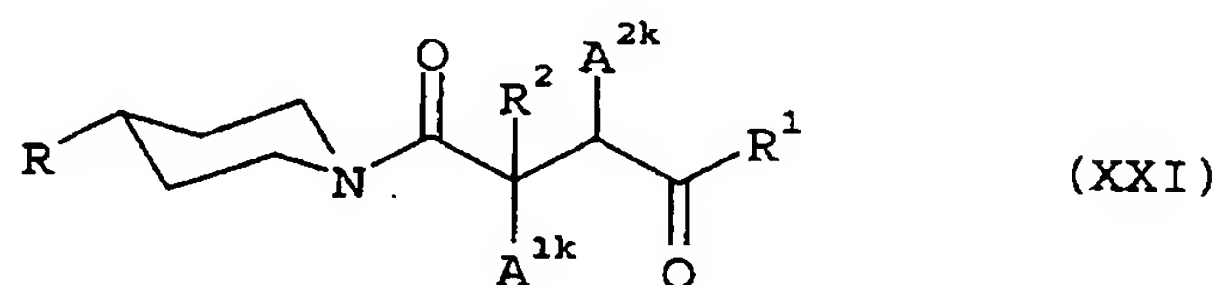
ペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

[1,4']ビペリジニル-1'-酢酸と下記一般式

【0104】

【化82】

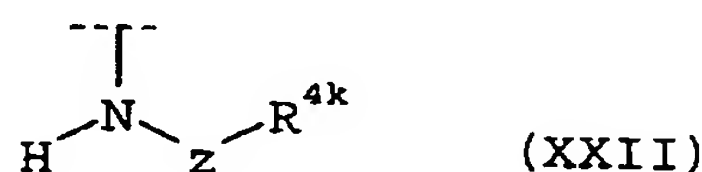


【0105】

[式中、基 A^{1k} 及び A^{2k} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【0106】

【化83】



【0107】

(式中、R、 R^1 及び R^2 は請求項1~5で定義した通りであり、 R^{4k} は α 位にアミノ基を有し、 ω 位においてフェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又は1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい炭素原子1~

7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基であり、Zはカルボニル基である。)である。]

を有するアミンとを反応させる。

【0108】

カップリングは、好ましくは、ペプチド化学から既知の方法を用いて(例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2を参照されたい。)、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボ

ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)又は-テトラフルオロボレート(TBTU)又は1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用いて行われる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)又は3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)を添加することにより、所望される場合には起こり得るラセミ化を更に抑えることができ、反応速度を高めることもできる。カップリングは、通常、等モル量のカップリング成分又はジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)又はその混合物のような溶媒中のカップリング剤と-30~+30℃、好ましくは-20~+25℃の温度で行われる。必要な場合には、N-エチルジイソプロピルアミン(DIEA)(ヒューニツヒ塩基)が補助塩基として追加されることが好ましい。

【0109】

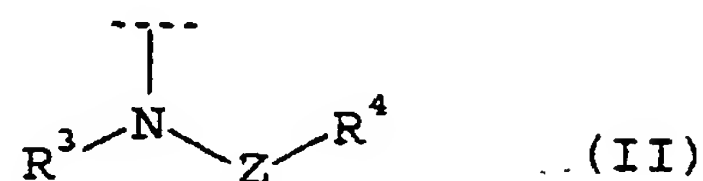
いわゆる無水物法は、更に、一般式Iの化合物を合成するカップリング法として用いられている(M. Bodanszky, 『ペプチド化学』, Springer-Verlag 1988, p. 58-59; M. Bodanszky, 『ペプチド合成の原理』, Springer-Verlag 1984, p. 21-27を参照されたい。)混合無水物法のVaughan変法も好ましく(J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951))、カップリングすべき一般式(III)のカルボン酸とモノイソブチルカーボネートの混合無水物が4-メチルモルホリン又は4-エチルモルホリンのような塩基の存在下にイソブチルクロロカーボネート

を用いて得られる。この混合無水物の調製とアミンとのカップリングは、ワンポット法で上記溶媒を用いて $-20\sim+25^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim+25^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

1) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【0110】

【化84】



【0111】

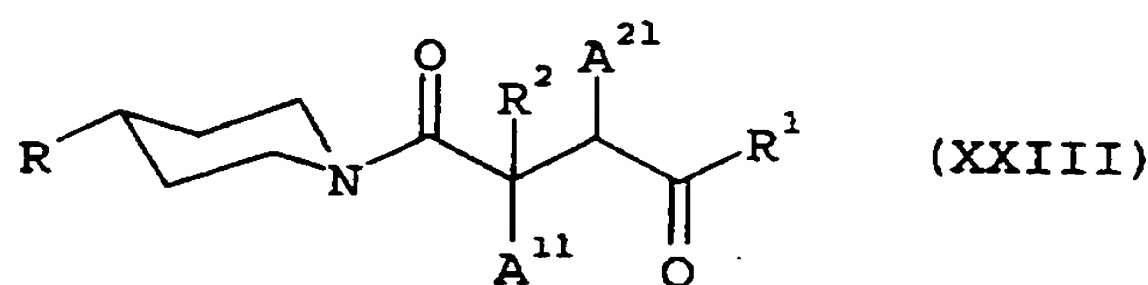
(式中、 R^3 及び Z は上で定義した通りであり、 R^4 は ω 位においてアミノ基、[1,4']ビピペリジニル-1-イル基、フェニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよい1-ピペリジニル基又は1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい1,2-エチレン基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0112】

【化85】

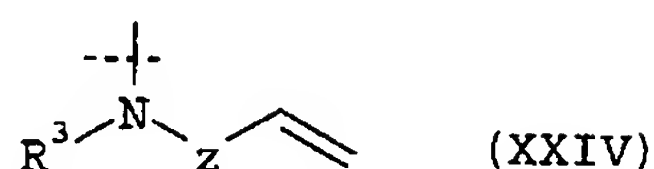


【0113】

[式中、R、R¹及びR²は上で定義した通りであり、基A¹及びA²の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【0114】

【化86】



(式中、R³及びZは上で定義した通りである。)である。]

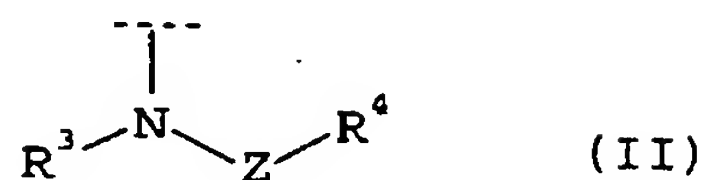
を有する化合物とアンモニア、フェニルアミン又はN-アルキルフェニルアミン、[1,4']ピペリジニル、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいジアルキルアミン、ピペリジン又はピペラジン、1-メチルピペラジン、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ピペリジニル-1-イル)アミン又は4-(1-ピペリジニルメチル)ピペリジンとを反応させる。

反応は、適度の条件下で触媒を添加せずにたいてい巧く行われる。反応は、一般的には-10℃～150℃、好ましくは+15～+35℃の温度、常圧～300 barの圧力で溶媒を添加せずに又は添加して行うことができる。使用できる好ましい溶媒は、アルコール、例えば、メタノール又はエタノール、又はエーテル、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサンである。触媒を必要とする場合には、塩基性触媒又は酸性触媒を用いることができる。好ましい塩基性触媒としては、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウム、アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムエトキシド又はカリウムメトキシド、又は水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(トライトンB)が挙げられ、酸性触媒としては特に氷酢酸が挙げられる。

m) 2つの基 A^1 及び A^2 の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【0116】

【化87】



【0117】

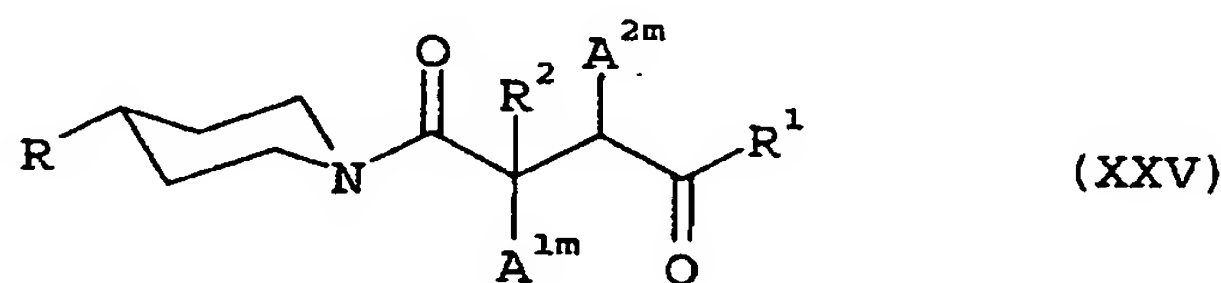
(式中、 R^3 及びZは上で定義した通りであり、 R^4 は α 位においてアミノ置換され、 ω 位においてアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0118】

【化88】

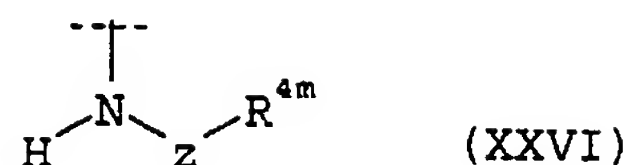


【0119】

[式中、2つの基 A^{1m} 及び A^{2m} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【0120】

【化89】



【0121】

ル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、フェニルメトキシカルボニルアミノ基又はN-アルキルフェニルアミノ基、ジアルキルアミノ基、フェニル基、ピリジニル基、ジメチルアミノ基、4-モルホリニル基、4-アルキルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、4-(アルキルスルホニル)-1-ピペラジニル基、4-(ジアルキルアミノアルキル)-1-ピペラジニル基、1-アルキル-4-ピペリジニル基又はピペリジニル基で置換されていてもよいピペリジニル基又はピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、N-メチル-N-(1'-メチル-[1,4']ビピペリジニル-1-イル)アミノ基又は4-(1-ピペリジニルメチル)-1-ピペリジニル基で置換されていてもよい炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)である。]

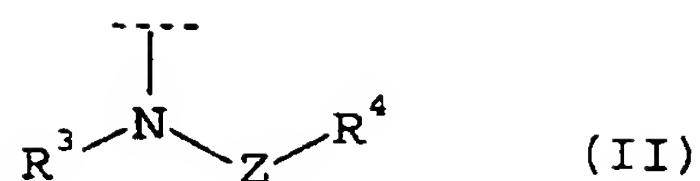
を有する化合物を酸加水分解に供する。

トリフルオロ酢酸による酸加水分解が好ましく、不活性溶媒、例えば、ジクロロメタンの存在下又は不在下に、好ましくは水を存在させずに処理される。適切な温度は-50~+90℃、好ましくは0℃~室温である。還流条件下に一般式(XXVI)の化合物のメタノール性塩酸溶液による酸加水分解を行うことは良好であるが、実験からカルボキシアミド官能基とエステル官能基に対する攻撃を完全に除外することができないことがわかり、これがトリフルオロ酢酸変法が一般的な選択法である理由である。

n) 2つの基A¹及びA²の一方が水素原子であり、もう一方が下記基

【0122】

【化90】



【0123】

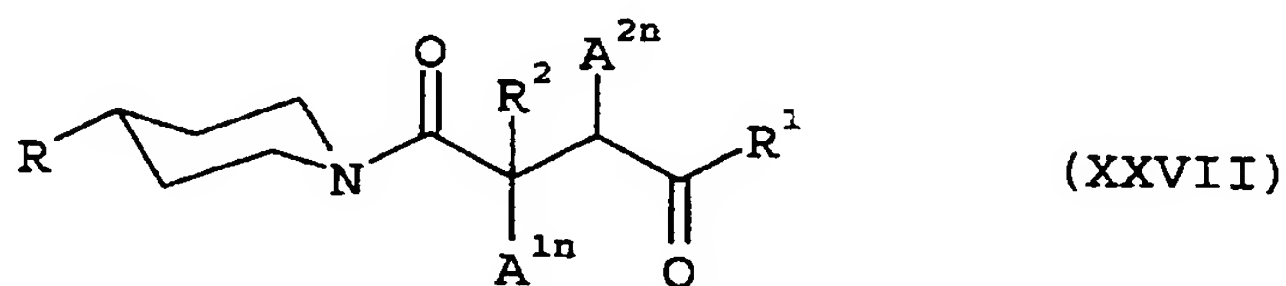
(式中、 R^3 及び Z は上で定義した通りであり、 R^4 は α 位においてアミノ基又は {{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換され、 ω 位において遊離アミノ基で置換されている炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

である一般式 (I) の化合物を調製するためには、

下記一般式

【0124】

【化91】

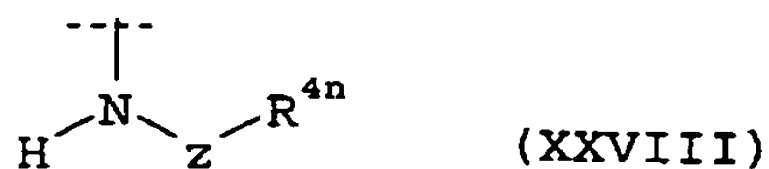


【0125】

[式中、2つの基 A^{1n} 及び A^{2n} の一方は水素原子であり、もう一方は下記基

【0126】

【化92】



【0127】

(式中、 R 、 R^1 、 R^2 及び Z は上で定義した通りであり、 R^{4n} は α 位においてアミノ基又は {{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}基で置換され、 ω 位

においてフェニルメトキシカルボニルアミノ基で置換されている炭素原子1~7個を有する分枝鎖又は直鎖アルキル基である。)

を有する化合物を酸加水分解に供する。

酸加水分解は、有機酸、例えば、トリフルオロ酢酸、ピバル酸、イソ酪酸、イソ吉草酸、好ましくは酢酸中臭化水素により0~40℃の温度で、好ましくは室温で、好ましくは賦形剤、例えば、アニソール、チオアニソール、ペンタメチルベンゼン又はジメチルスルフィドの存在下に行われる。

ジアステレオマー対として存在することができる。本発明には、個々の異性体及びその混合物が含まれる。

異なる物理化学的性質に基づいて、例えば、適切な溶媒からの分別結晶、高圧液体クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーによりキラル又は好ましくは非キラル固定相を用いてジアステレオマーを分離することができる。

【0128】

一般式(I)によって包含されるラセミ体は、例えば、適切なキラル固定相（例えば、キラルAGP、キラルパックAD）によるHPLCで分離することができる。塩基性又は酸性官能基を含むラセミ体は、光学的に活性な酸、例えば、(+)-又は(-)-酒石酸、(+)-又は(-)-ジアセチル酒石酸、(+)-又は(-)-モノメチルタートレート又は(+)-カンファスルホン酸、又は光学的に活性な塩基、例えば、(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン又は(S)-ブルシンと反応させる際に生成するジアステレオマーの光学的に活性な塩によって分離され得る。

異性体を分離する慣用の方法によれば、一般式(I)の化合物のラセミ体と上記光学的に活性な酸又は塩基の1種とを溶媒中等モル量で反応させ、得られた結晶性のジアステレオマーの光学的に活性な塩を異なる溶解度を用いて分離する。この反応は、塩の溶解度の点で十分に異なっていればいかなる種類の溶媒でも行うことができる。好ましくは、メタノール、エタノール又はその混合物が、例えば、50:50の容量比で用いられる。次に、光学的に活性な塩のそれぞれを水に溶解し、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、水酸化ナトリウム溶液又は水酸化カリウ

ム溶液のような塩基で中和し、このようにして対応する遊離化合物を(+)又は(-)形で得る。

一般式Iによって包含される(R)又は(S)エナンチオマー単独又は2つの光学的に活性なジアステレオマー化合物の混合物は、上記合成を適切な反応成分と(R)又は(S)配置で行うことにより得ることができる。

【0129】

一般式(III)の出発化合物は、文献から既知の方法と同じように α -アミノ- γ -オキソアレノブタン酸(例えば、J. E. Nordlander, M. J. Payne, F. G. Njoroge, V. M. Vishwanath, G. R. Han, G. D. Laikos & M. A. Balk, J. Org. Chem. 50, 3619 (1985)を参照されたい。)又は β -アミノ- γ -オキソアレノブタン酸(例えば、M. Seki, H. Kubota, T. moriya, M. Yamagishi, S. Nishimoto & K. Matsumoto, Chem. pharm. Bull. (Japan) 34, 4516-4522 (1986); K. Basheeruddin, A. A. Siddiqui, N. H: Khan & S. Saleha, Synth. Commun. 9, 705-712 (1979); S. Ceriani and G. Tarzia, Ann. Chim. (Rom) 63, 457-466 (1973)を参照されたい。)又はその誘導体から得ることができる。文献からも市販でも入手し得ない一般式(IV)の出発化合物は、国際出願第98/11128号及びドイツ特許第199 52 146号に記載されている方法に従って得ることができる。一般式(V)の出発化合物は、一般式(III)の化合物から通常の方法で誘導体化することにより調製することができる。出発化合物として必要とされる一般式(VI)のカルボン酸は、市販で入手でき、既知の方法で調製することもできる。

【0130】

一般式VII及びVII'の出発化合物は、上記方法e)で得ることができる。一般式 (IX)のカルボン酸誘導体は、既知であり、文献から既知の方法と同じように一般式(VI)の出発化合物から得ることもできる。一般式Xの出発化合物は、対応する前駆生成物から上記方法a)及びb)に従って調製することができる。一般式(XII)及び(XII')の出発化合物は、市販で入手でき、文献から既知の方法で調製することもできる。一般式(XIII)及び(XV)の出発化合物も市販で入手でき、文献から既知でもある。出発化合物として必要とされる一般式VII''化合物は、一般式VII又はVII'のアミンから下記一般式

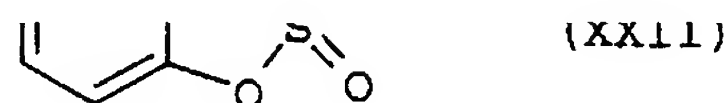


(式中、Nu'はh)で定義した通りであり、Nu''はNu'と異なってもよく、Nu'と同じ意味であってもよい。)

を有する硫酸塩と反応させることにより調製することができる。好ましい硫酸塩は、下記環状化合物XXII

【0131】

【化93】

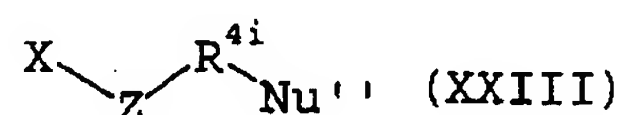


【0132】

(G. E. DuBois & R. A. Stephenson, J. Org. Chem. 45, 5371 – 5373 [1980]も参照されたい。)である。一般式XVIIIの出発物質は、上記一般式VII又はVII'の化合物からトリエチルアミンの存在下に下記一般式

【0133】

【化94】



【0134】

(式中、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のようなハロゲン原子である。)

を有する主に市販で入手しうる化合物と反応させることにより得ることができる。一般式(XX)及び(XX')の出発化合物は、ドイツ特許第199 52 146号に示された方法で得ることができるが、すべて2位にアミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基をもつ適切に置換された 4-アリール-4-オキソ酪酸ピペリジドからその場で生成させることができる。一般式(XXI)及び(XXVII)の出発化合物は、一般式(I)の定義に従い、上記方法を用いて調製し得る。一般式(XXIII)の出発化

合物は、例えば、 A^1 又は A^2 がアルキル置換されていてもよいアミノ基である一般式(I)から適切な酸塩化物又は臭化物と既知の方法で反応させることにより容易に調製することができる。一般式(XXV)の出発化合物は、一般式(I)の化合物から市販で入手しうる又は方法c)又はd)の条件下で既知の方法でも容易に生成される適切に置換されたカルボン酸又はカルボン酸誘導体と反応させることにより調製される。

【0135】

得られた一般式Iの化合物は、適切な塩基性官能基を有する場合には、特に医薬用は無機酸又は有機酸により生理的に許容しうる塩に変換することができる。適切な酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

更に、式(I)の新規な化合物が酸官能基、例えば、カルボキシ基を有する場合には、無機塩基又は有機塩基により酸付加塩に、特に医薬用に、生理的に許容しうる付加塩に変換することができる。このために適した塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン又はトリエタノールアミンが挙げられる。

一般式Iの新規な化合物及びその生理的に許容しうる塩は、CGRP拮抗特性を有し、CGRP受容体結合実験において親和性が良好である。これらの化合物は、下記の薬理学的試験系においてCGRP拮抗特性を示している。

ヒトCGRP受容体に対する一般式Iの化合物の親和性及び拮抗特性を証明するために次の実験を行った。

【0136】

A. SK-N-MCによる結合実験（ヒトCGRP受容体を発現させる）

SK-N-MC細胞を『ダルベッコの修飾イーグル培地』中で培養する。培地を密集培養物から取り除く。細胞をPBS緩衝液(ギブコ 041-04190 M)で2回洗浄し、0.02% EDTAと混合したPBS緩衝液を加えることにより離し、遠心分離により単離する

。20 mlの『平衡塩溶液』[BSS (mM): NaCl 120、KCl 5.4、NaHCO₃ 16.2、MgSO₄ 0.8、NaHPO₄ 1.0、CaCl₂ 1.8、D-グルコース 5.5、HEPES 30、pH 7.40]に再懸濁した後、細胞を100×gで2回遠心分離し、BSSに再懸濁する。細胞数を求めた後、細胞をウルトラ・タラックス(Ultra-Turrax)を用いてホモジナイズし、3000×gで10分間遠心分離する。上清を捨て、沈降物を1% ウシ血清アルブミンと0.1% バシトラシンで強化したトリス緩衝液(10 mMトリス、50 mM NaCl、5 mM MgCl₂、1 mM EDTA、pH 7.40)中で再遠心分離し、再懸濁する(1 ml/1000000細胞)。ホモ

~~~~~

#### 【0137】

解凍後、ホモジナイズした産物を分析緩衝液(50 mMトリス、150 mM NaCl、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、pH 7.40)で1:10に希釈し、ウルトラタラックスで30秒間ホモジナイズする。230 $\mu$ lのホモジナイズした産物を50 pM <sup>125</sup>Iヨードチロシル・カルシトニン・遺伝子関連ペプチド(アマシャム)及び全量250 $\mu$ l中の増加濃度の試験物質と周囲温度で180分間インキュベートする。セルハーベスターを用いてポリエチレンイミン(0.1%)で処理したGF/Bガラス繊維フィルターで急速ろ過することによりインキュベーションを終える。 $\gamma$  カウンターを用いてタンパク質結合放射能を測定する。非特異結合を、インキュベーション中の1 $\mu$ MヒトCGRP $\alpha$ の存在下の結合放射能として定義する。

コンピュータ援用非直線曲線整合を用いて濃度結合曲線进行分析する。

記載された試験において一般式Iの化合物のIC<sub>50</sub>値は $\leq 10000$  nMである。

#### 【0138】

##### B. SK-N-MC細胞におけるCGRP拮抗

SK-N-MC細胞(100万細胞)を250 $\mu$ lインキュベーションバッファー(ハンスのHEPES、1 mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン、1% BSA、pH 7.4)で2回洗浄し、37℃で15分間前インキュベートする。アゴニストとしてCGRP (10 $\mu$ l)を増加濃度(10<sup>-11</sup> ~ 10<sup>-6</sup> M)で添加した後、又は更にその物質を3~4種類の異なる濃度で添加した後、混合物を更に15分間インキュベートする。

次に細胞内cAMPを $20\mu\text{l}$ の $1\text{M HCl}$ を添加し、遠心分離( $2000\times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ , 15分間)することにより抽出する。上清を液体窒素で凍結し、 $-20^{\circ}\text{C}$ で貯蔵する。

試料のcAMP内容物をラジオイムノアッセイ(Messrs. アマシャム)で定量し、アンタゴニスト的に作用する物質の $\text{pA}_2$ 値をグラフ的に定量する。

一般式Iの化合物の記載された試験管内試験モデルにおけるCGRP拮抗特性は $10^{-11} \sim 10^{-5} \text{ M}$ の用量範囲にある。

従って、薬理学的性質の観点から一般式Iの化合物又はその生理的に許容する酸又は塩基との塩は、頭痛、特に偏頭痛又は群発頭痛の急性又は予防治療に適している。更に、一般式Iの化合物は、次の疾患：インスリン非依存性糖尿病（『NIDDM』）、心臓血管疾患、モルヒネ耐性、皮膚病、特に熱又は放射線による皮膚損傷、例えば、日焼け、炎症性疾患、例えば、関節の炎症性疾患（関節炎）、炎症性肺疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、過度の血管拡張に随伴する疾患又は組織を通る血液循環の結果としての減少、例えば、ショックや敗血症に対して確実な効果がある。血管拡張や血液量増加によるエストロゲン欠乏女性における更年期顔面潮紅の症状には、本出願のCGRPアンタゴニストが予防的かつ急性治療的能力でうまく働きかけ、この治療法は副作用の存在しないことによりホルモン置換と区別される。更に、一般式Iの化合物は全身疼痛免荷作用を有する。

#### 【0139】

対応する効果を得るために必要とされる用量は、静脈内又は皮下に投与した場合、便利には $0.001 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは $0.01 \sim 5 \text{ mg/kg}$ 体重、経口、経鼻又は吸入で投与される場合、 $0.01 \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは $0.1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 体重、それぞれの場合に1日1～3回である。

このために、本発明に従って調製した一般式Iの化合物は、他の活性物質、例えば、制吐剤、プロキネチクス、神経弛緩剤、抗うつ剤、ニューロキニン拮抗剤、抗痙攣剤、ヒスタミン $\text{H}_1$ 受容体拮抗剤、抗ムスカリン剤、 $\beta$ 遮断剤、 $\alpha$ 作動剤又は $\alpha$ 拮抗剤、バツカクアルカロイド、弱い鎮痛剤、非ステロイド系抗炎症剤、コルチコステロイド剤、カルシウム拮抗剤、 $5\text{-HT}_{10}$ 作動剤又は他の抗偏頭痛剤と組合わせと、1種以上の慣用の担体及び/又は希釈剤、例えば、コーンスターチ、ラクトース、グルコース、ミクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグ

ネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば、硬質脂肪又はその適切な混合物と共に組合わせられていてもよく、慣用のガレノス製剤、例えば、素錠剤又はコーティング錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁液剤、液剤、定量投与エアゾール剤又は坐剤に処方することができる。

【0140】

ジフェンヒドラミン、シクリジン、プロメタジン、クロルプロマジン、デキサメタゾン、フルナリジン、デキストロプロボキシフェン、メペリジン、プロプラノロール、ナドロール、アテノロール、クロニジン、インドラミン、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロエート、アミトリプチリン、リドカイン、ジルチアゼム又はスマトリプタン又は他の5-HT<sub>1</sub>受容体作動剤、例えば、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、アビトリプタン、リザトリプタン又はエレトリプタンが挙げられる。これらの活性物質の用量は、便利には奨められる最低用量の1/5から通常奨められる用量の1/1まで、例えば、20~100 mgのスマトリプタンが都合がよい。

本発明は、更に、抗体の生産と精製（アフィニティークロマトグラフィーによる）のための有効なアジュバントとして又は適切な放射性標識、例えば、<sup>125</sup>I又は<sup>131</sup>Iで直接標識することにより又は適切な前駆体にトリチウムを入れることによる、例えば、ハロゲン原子をトリチウムで置き換えることによる放射性標識後のRIA及びELISA分析において有効なアジュバントとして、又は神経伝達物質研究における診断用又は分析用アジュバントとしての一般式Iの化合物の使用に関する。

次の実施例は、本発明を具体的に説明するものである。

【0141】

予備的所見：

十分な元素分析、IR、UV、<sup>1</sup>H-NMR及び一般的には質量スペクトルもすべての化合物について得た。特にことわらない限り、レディーメードノシリカゲルTLCプ

レート 60  $F_{254}$  (E. Merck、ダルムシュタット、商品No. 1.05714)を用いてチャンネルバを飽和させずに $R_f$ 値を得た。立体配置に関して詳細な情報を示さない場合には、純粋なエナンチオマーであるか又は部分的に又は完全なラセミ化が起こったかは明らかではない。クロマトグラフィーには次の溶離液又は溶離液の混合物を用いた。

FM A = 酢酸エチル/メタノール 100/5 v/v

FM B = 酢酸エチル/メタノール 80/20 v/v

FM C = 酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア 80/20/1 v/v/v

FM D = ジクロロメタン/シクロヘキサン/メタノール/濃アンモニア 70/15/15/2  
v/v/v/v

【0142】

FM E = 酢酸エチル/氷酢酸 99/1 v/v

FM F = 酢酸エチル/メタノール/氷酢酸 90/10/1 v/v/v

FM G = ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 90/10/1 v/v/v

FM H = 石油エーテル/酢酸エチル 1/1 v/v

FM I = ジクロロメタン/メタノール/氷酢酸 90/10/1.5 v/v/v

FM K = ジクロロメタン/イソプロパノール 9/1 v/v

FM L = 酢酸エチル/メタノール 9/1 v/v

FM M = ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 75/25/0.5 v/v/v

FM N = ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1 v/v

FM O = ジクロロメタン/メタノール 95/5 v/v

FM P = ジクロロメタン/酢酸エチル/シクロヘキサン/メタノール/濃アンモニア  
60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v

FM Q = ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 90/10/0.5 v/v/v

FM R = ジクロロメタン/メタノール/氷酢酸 80/20/1 v/v/v

【0143】

実験の説明においては次の略号を用いる。

Mp.: 融点

(D): (分解)

DIEA: N,N-ジイソプロピル-エチルアミン

Boc: (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル

TBTU: 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテ  
トラフルオロボレート

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

ODT: 1,1'-カルボニルジ(1,2,4-トリアゾール)

THF: テトラヒドロフラン

DMF: ジメチルホルムアミド

EE: 酢酸エチル

PE: 石油エーテル

LM: 溶媒

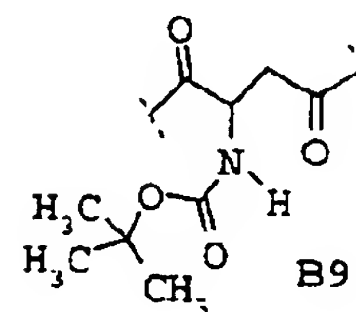
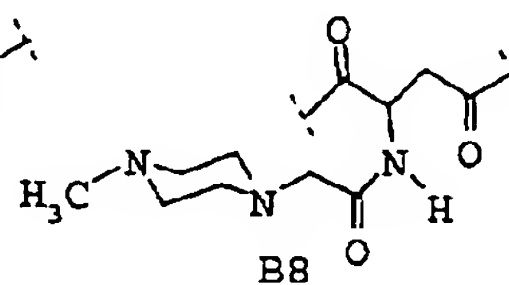
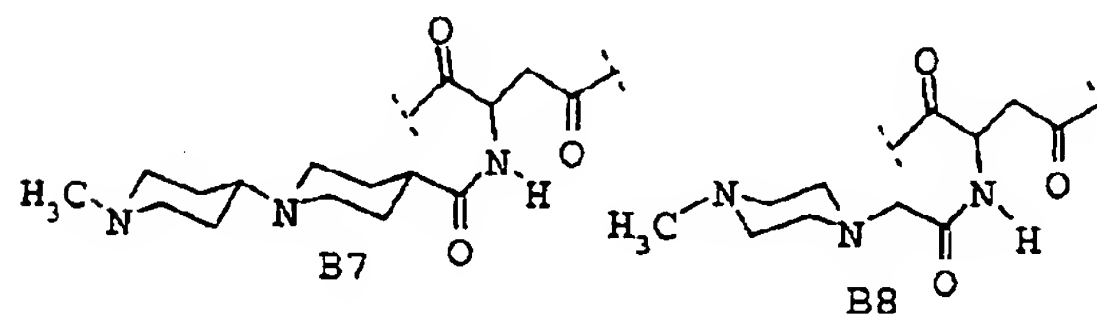
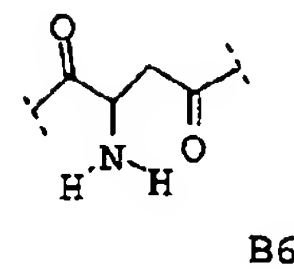
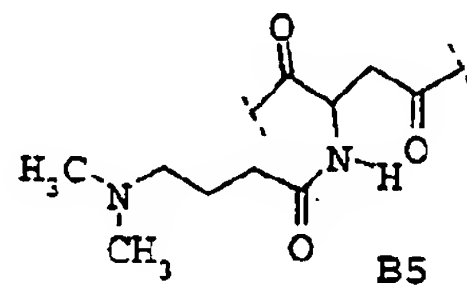
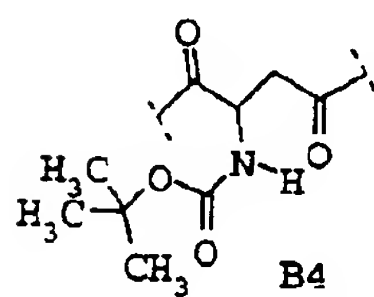
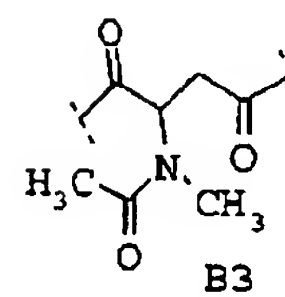
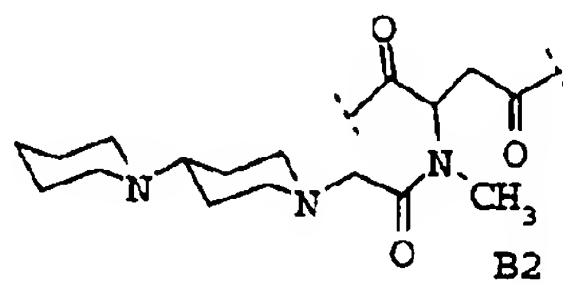
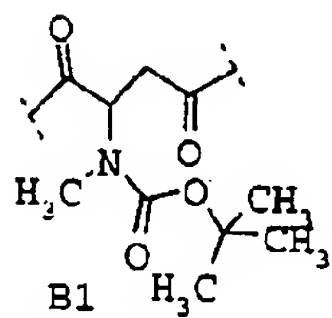
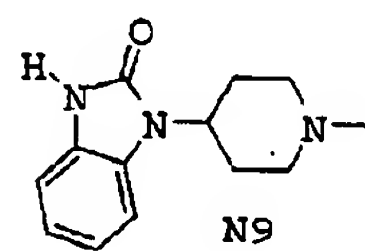
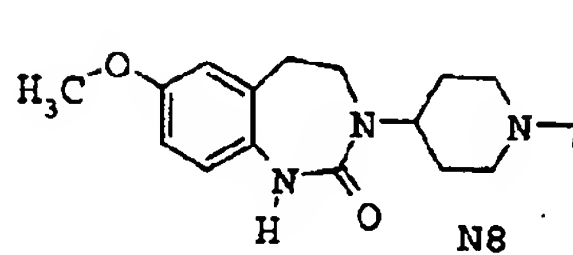
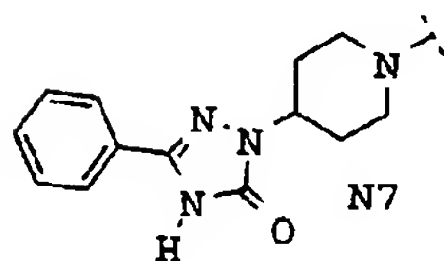
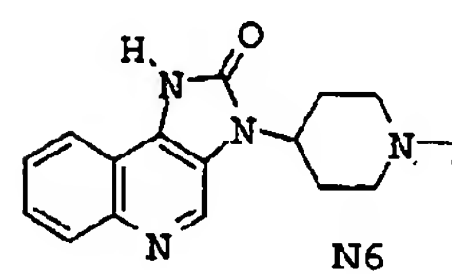
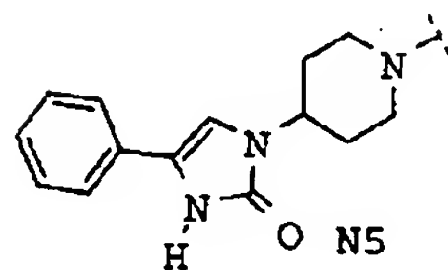
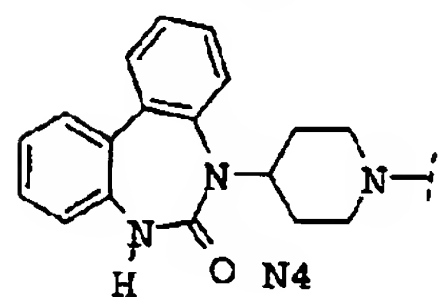
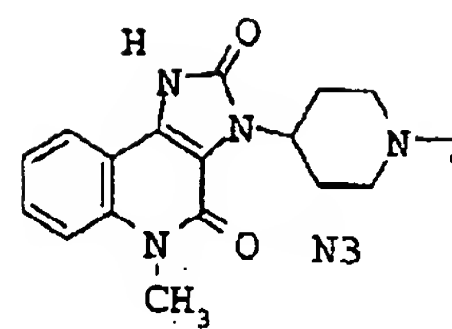
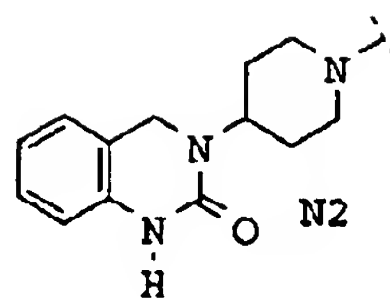
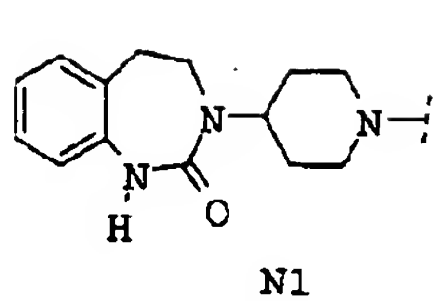
RT 室温

I. No.: 製品No.

実験に用いた文字と数字からなる記号の意味を次に纏めて示す。

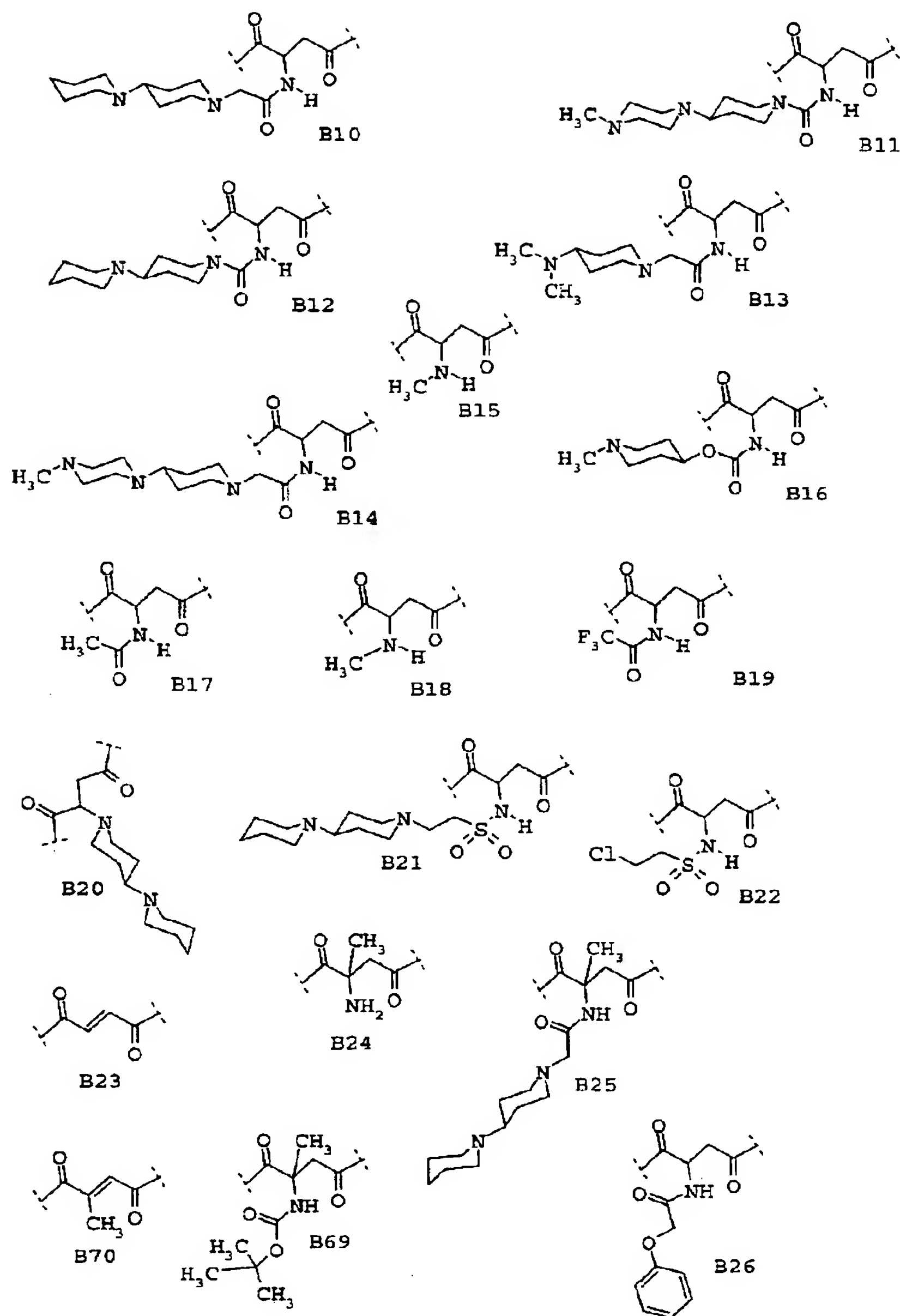
【0 1 4 4】

【化9 5】



【0145】

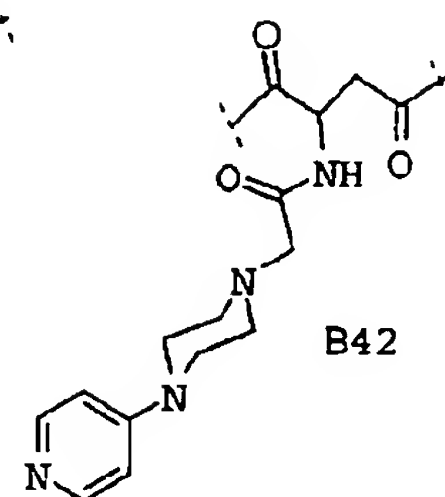
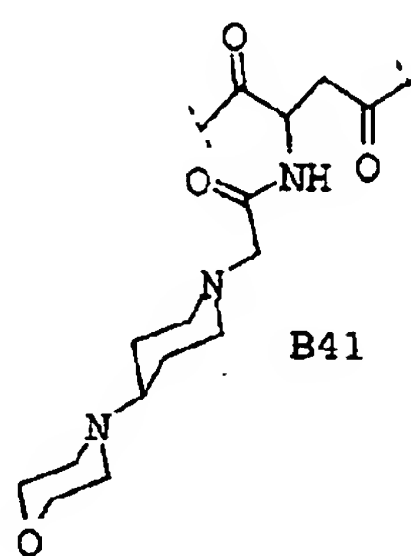
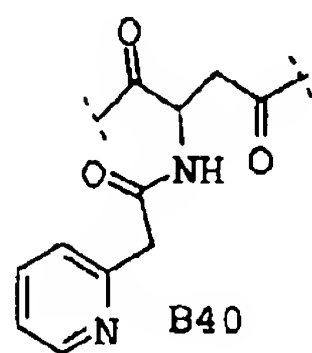
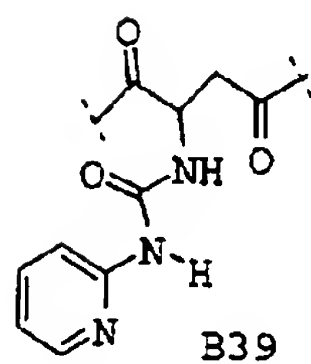
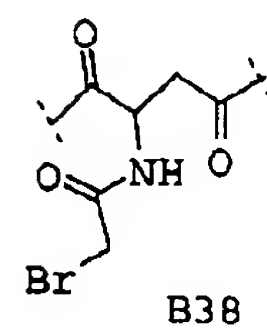
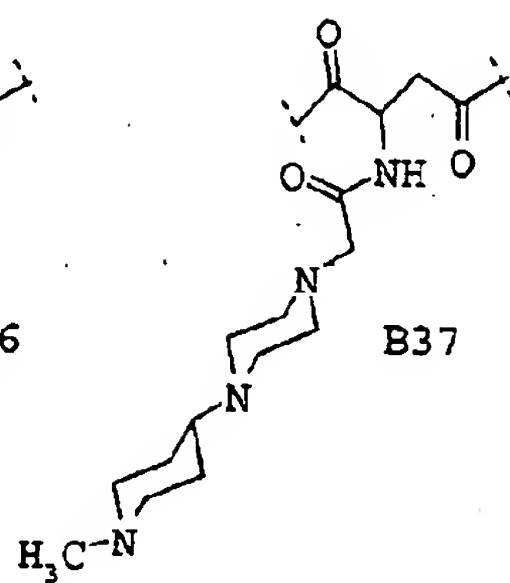
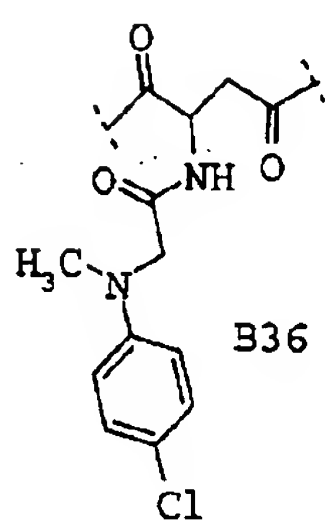
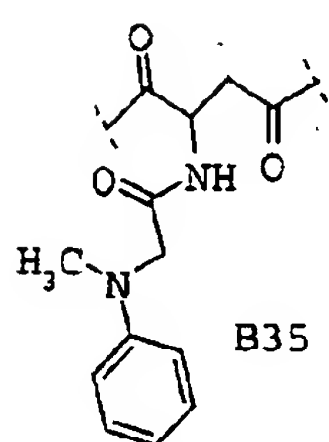
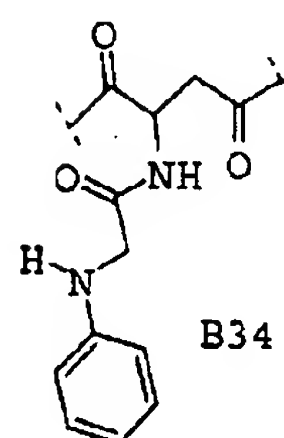
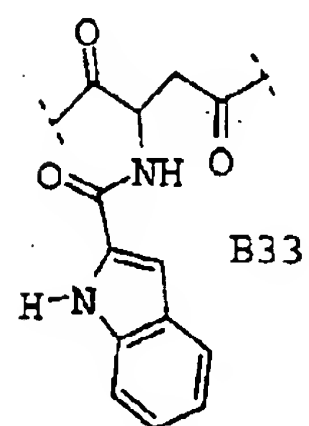
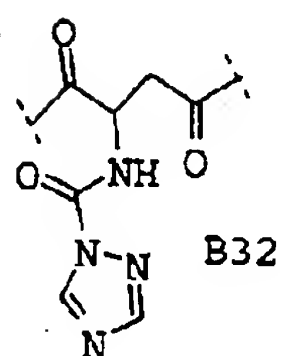
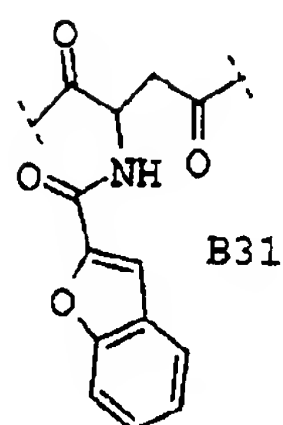
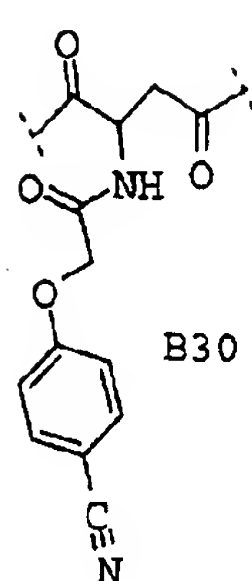
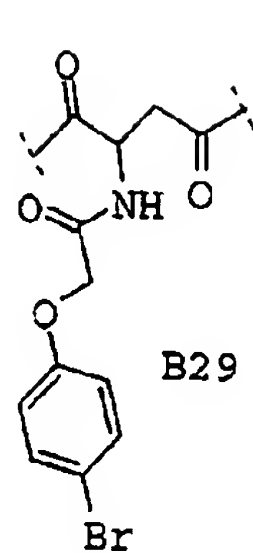
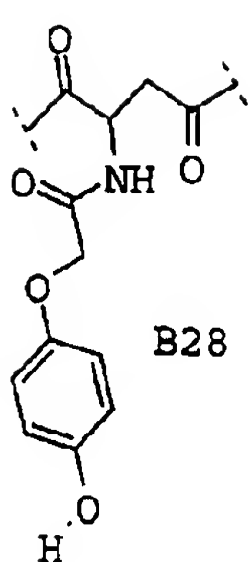
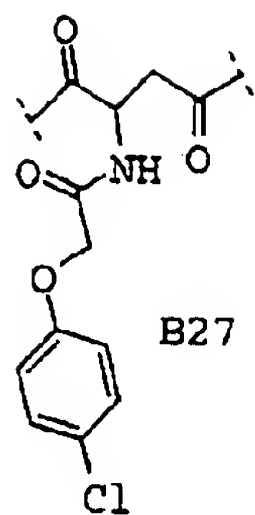
【化96】



【0146】

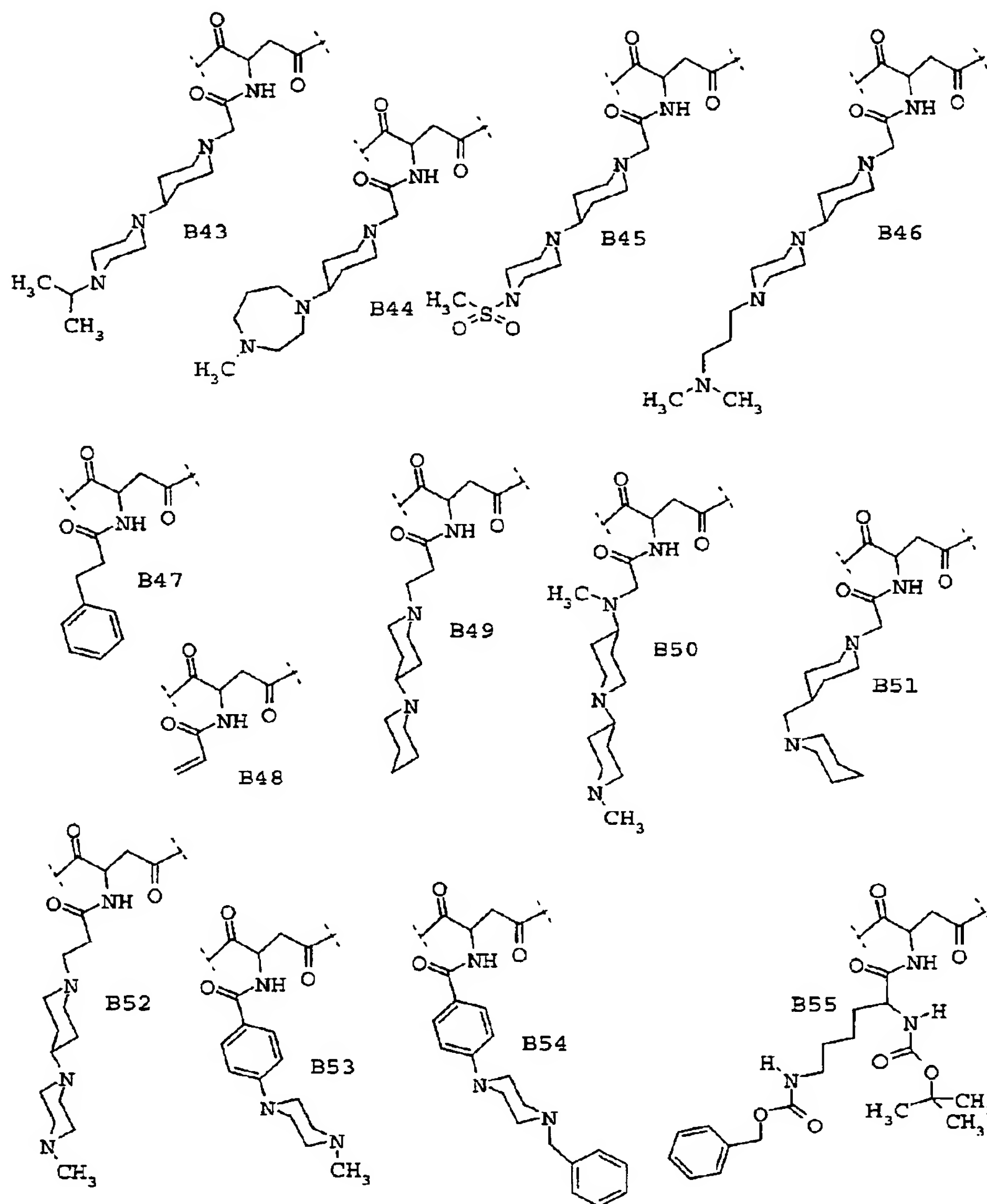
【化97】





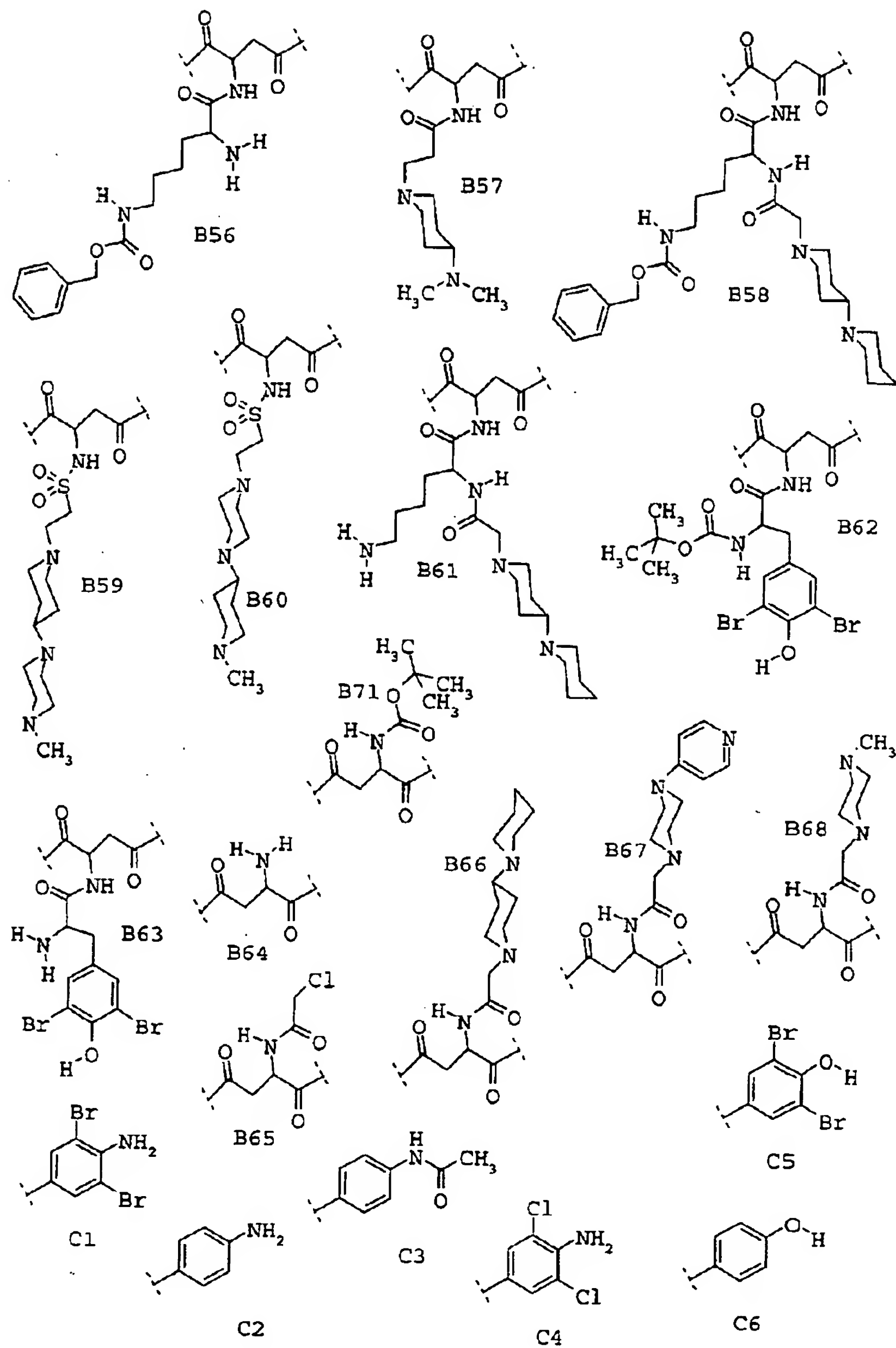
【0147】

【化98】



【0148】

【化99】



【0149】

## A. 中間化合物の調製

## 実施例A1

(R,S)-4-アミノ-3,5-ジブromo- $\alpha$ -[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-

$\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸

3.492 g (0.016モル)のジ-*t*-ブチルジカーボネートを6.5 g (0.01454モル)の(R,S)- $\alpha$ ,4-ジアミノ-3,5-ジブromo- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸臭化水素酸塩、100 mlのジオキサン、50 mlの水及び1.59 g (0.015モル)の無水炭酸ナトリウムの混合液に添加し、その混合液を室温で一晩攪拌した。そのジオキサンを減圧下で除去し、残留物を1 M硫酸水素カリウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで徹底的に抽出した。合わせた酢酸エチル抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。残存している残留物をジエチルエーテルで十分に摩砕し、吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。5.0 g (理論値の74 %)の無色の結晶を得た。

IR (KBr): 1704, 1691  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 463/465/467 (Br<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を調製した。

【0150】

【表1】

表1

| N   | B   | C  | 備考                                                                                                     | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                             | IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]                                                        | Mp.<br>[°C] |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| HO  | B9  | C4 | HO-B6-C4, Boc <sub>2</sub> O<br>及び Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / ジ<br>オキサン/H <sub>2</sub> O か<br>ら | 52      |      |                | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>375/377/379<br>(Cl <sub>2</sub> ) | 3471, 3379<br>(NH, NH <sub>2</sub> );<br>1716,<br>1689, 1672<br>(C=O)          | 無色の<br>結晶   |
| EtO | B69 | C1 | EtO-B24-C1,<br>Boc <sub>2</sub> O 及び NEt <sub>3</sub><br>/THF から                                       | 80      | FM G | 0.89           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>505/507/509<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3481,<br>3429, 3361<br>(NH, NH <sub>2</sub> );<br>1738,<br>1697, 1678<br>(C=O) | 無色の<br>結晶   |
| HO  | B71 | C5 | HO-B64-C5,<br>Boc <sub>2</sub> O 及び Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>/ジオキサン/H <sub>2</sub> O<br>から   | 55      |      |                | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>464/466/468<br>(Br <sub>2</sub> ) | 1707, 1691<br>(C=O)                                                            | 無色の<br>結晶   |

【0151】

実施例A2

(R,S)- $\alpha$ ,4-ジアミノ-3,5-ジブromo- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸臭化水素酸塩

5.822 ml (0.1067モル)の臭素を150 mlの70% 酢酸水溶液中の14.7 g (0.0523モル)の(R,S)- $\alpha$ ,4-ジアミノ- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸二塩酸塩の 溶液に滴下し、その混合液を70℃の反応温度で2時間攪拌した。その混合液を減圧下で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルで摩砕し、吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。21.5 g (理論値の92 %)の無色の結晶性物質。

IR (KBr): 1664  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 365/367/369 (Br<sub>2</sub>)

同じように次の攪拌を調製した。

【0152】

【表2】

表2

| N  | B   | C  | 備考                                                     | %<br>収率 | PM | R <sub>f</sub> | MS                                                             | IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] | Mp. [°C]              |
|----|-----|----|--------------------------------------------------------|---------|----|----------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| H0 | B64 | C5 | H0-B6-C6*HBr<br>及び Br <sub>2</sub> /70%<br>aq. acOH から | 71      |    |                | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>366/368/370<br>(Br <sub>2</sub> ) | 1665<br>(C=O)           | 臭化水素酸<br>塩: 無色の結<br>晶 |

【0153】

#### 実施例A3

(R,S)- $\alpha$ ,4-ジアミノ- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸二塩酸塩

18.1 g (0.0523モル)の(R,S)-4-アセチルアミノ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルアミノ- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸と200 mlの半濃縮塩酸の混合液を2時間還流してから減圧下で蒸発させた。残留物をテトラヒドロフランと十分に摩砕し、吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。14.1 g (理論値の96 %)の無色の結晶を得た。

IR (KBr): 1709, 1678  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 209

【0154】

#### 実施例A4

(R,S)-4-アセチルアミノ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルアミノ- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸

13.517 g (0.1モル)のアセトアニリドと21.11 g (0.1モル)の $\alpha$ -トリフルオロ

アセチルアミノコハク酸無水物の混合液を133.341 g (1.0モル)の無水塩化アルミニウムと21.591 ml (0.28モル)の無水ジメチルホルムアミドの混合液に最高反応温度40℃を維持しながら添加し、その混合液を80℃で2時間維持した。冷却した反応混合液を500 gの砕いた氷と60 mlの濃塩酸の混合液の中で攪拌し、酢酸エチルで徹底的に抽出した。合わせた酢酸エチル抽出液を200 mlの炭酸水素ナトリウム半飽和水溶液で5回抽出した。それらの抽出水溶液を合わせ、塩酸で注意して酸性にし、更に酢酸エチルで徹底的に抽出した。そのようにして得られた酢酸エチル抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、活性炭でろ過し、減圧下で蒸発させた。ジエチルエーテルで摩砕中に残留物が晶出した。

収量：22.2 g (理論値の64 %)の無色の結晶、 $R_f$  0.35 (FM F)。

IR (KBr): 1741, 1714, 1648  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

【0155】

#### 実施例A5

##### [1,4']ビピペリジニル-1'-酢酸

3.86 g (0.012モル)のベンジル [1,4']ビピペリジニル-1'-アセテート、100 mlのメタノール及び1.0 gのパラジウムブラックの混合液を水素の吸収が止むまで水素添加した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下で蒸発させ、残存している残留物をジエチルエーテルで摩砕し、吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。

収量：2.13 g (理論値の78 %)。

IR (KBr): 1674  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 227$ ;  $(M-H)^- = 225$ ;  $(M+Na)^+ = 249$

【0156】

#### 実施例A6

##### 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジノ酢酸

500 mgのp-トルエンスルホン酸と12 ml (0.21モル)の氷酢酸を、500 mlのテトラヒドロフラン中の10.0 g (135.069ミリモル)の無水グルオキシル酸と24.76 g (135.08ミリモル)の4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジンの溶液に添加し、次に、37.2 g (175.555ミリモル)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを少しずつ添加し、その混合液を室温で一晩攪拌した。60 mlの水を更に攪拌しな

がら滴下し、そのテトラヒドロフラン溶液を傾瀉し、残存している生成物を20 mlの新しいジクロロメタンで数回温浸してからそのジクロロメタンを捨てる。生成物を50 mlの水に溶解し、得られた溶液を30 mlのジクロロメタンで3回抽出し、減圧下で蒸発させた。残留物を20 mlのアセトン-ジクロロメタン混合液(1/1 v/v)で3回十分に洗浄し、減圧下で乾燥した。所望の生成物を無色の結晶として18.8 g (理論値の58 %)の収量で得た。

IR (KBr):  $1630\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 242$ ;  $(\text{M}-\text{H})^- = 240$

【0157】

#### 実施例A7

(R,S)-4-アミノ-3,5-ジブロモ- $\alpha$ -{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸

18 mlの1M水酸化ナトリウム溶液を200 mlのメタノール中の8.7 g (0.01672モル)のメチル (R,S)-4-アミノ-3,5-ジブロモ- $\alpha$ -{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}- $\gamma$ -オキソベンゼンブタノエートの溶液に添加し、その混合液を室温で一晩攪拌した。次に、18 mlの1M塩酸を滴下し、その混合液を減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタンとイソプロパノール(5/1 v/v)の混合液に懸濁し、ろ過し、残留物を同じ溶媒混合液で十分に洗浄した。合わせたろ液を減圧下で溶媒から分離した。残存している残留物をジエチルエーテルで摩砕し、吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。5.6 g (理論値の66 %)の所望の化合物を無色の結晶として得た。

IR (KBr):  $1670\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

ESI-MS:  $(\text{M}-\text{H})^- = 503/505/507$  ( $\text{Br}_2$ )

同じように次の化合物を得た。

【0158】

【表3】

表3

| N  | B   | C  | 備考                                                                  | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                | IR [cm <sup>-1</sup> ]                              | Mp. [°C]         |
|----|-----|----|---------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|
| HO | B69 | C1 | EtO-B69-C1 から<br>LiOH /H <sub>2</sub> O/THF<br>1/4 (v/v) によ<br>るけん化 | 88      | FM R | 0.74           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>477/479/481<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3477, 3384<br>(NH, NH <sub>2</sub> );<br>1703 (C=O) | 無色,<br>無定形物<br>質 |

【0159】

## 実施例A8

## ベンジル [1,4']ピペリジニル-1'-酢酸塩

50 mlのTHF中の3.264 ml (0.019モル)のDIEAの溶液を、100 mlのテトラヒドロフラン中の4.0 g (0.01746モル)の[1,4']ピペリジニルと2.08 ml (0.018モル)のベンジルブロモアセテートの溶液に滴下した。その混合液を一晩攪拌してから減圧下で蒸発させ、残留物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチルに分けた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、残留物をジイソプロピルエーテルに溶解し、更に蒸発させた。3.86 g (理論値の70 %)の無色の所望の化合物を得た。

IR (KBr): 1751 cm<sup>-1</sup> (C=O)ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 317

【0160】

## 実施例A9

メチル (R,S)-4-アミノ-3,5-ジブロモ- $\alpha$ -{[(4-メチル-1-ピペラジニル)アセチル]アミノ}- $\gamma$ -オキシベンゼンブタノエート

実施例1と同じようにメチル (R,S)- $\alpha$ ,4-ジアミノ-3,5-ジブロモ- $\gamma$ -オキシベンゼンブタノエート臭化水素酸塩、4-メチル-1-ピペラジン酢酸二塩酸塩、TBTU及びHOBtからトリエチルアミンとDMFの存在下に理論値の43 %の収率で調製した。無色の結晶、R<sub>f</sub> 0.65 (FM D)。

IR (KBr): 1751, 1672 cm<sup>-1</sup> (C=O)MS: M<sup>+</sup> = 518/520/522 (Br<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を調製した。



【0161】

【表4】

表4

| N  | B   | C  | 備考                                                             | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                | IR [cm <sup>-1</sup> ] | Mp. [°C]         |
|----|-----|----|----------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|
| N1 | B9  | C4 | N1-H, HO-B9-C4,<br>TBTU, HOBT 及び<br>NEt <sub>3</sub> / THF から  | 98      | FM G | 0.4<br>5       | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 3336 (NH,<br>602/604/606 NH <sub>2</sub> );<br>(Cl <sub>2</sub> ); (M+H) <sup>+</sup> = 1709,<br>604/606/608 1657<br>(Cl <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> (C=O)<br>= 626/628/630<br>(Cl <sub>2</sub> ); EI: M <sup>+</sup> =<br>603/605/607<br>(Cl <sub>2</sub> ) 弱い |                        | 無色の<br>結晶        |
| N1 | B69 | C1 | N1-H, HO-B69-C1,<br>TBTU, HOBT 及び<br>NEt <sub>3</sub> / THF から | 25      | FM G | 0.5<br>5       | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 3348 (NH,<br>704/706/708 NH <sub>2</sub> );<br>(Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> 1707<br>= 728/730/732 (C=O)<br>(Br <sub>2</sub> );                                                                                                                               |                        | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| N2 | B71 | C5 | N2-H, HO-B71-C5,<br>TBTU, HOBT 及び<br>NEt <sub>3</sub> / THF から | 12      | FM G | 0.5<br>1       | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 3348,<br>677/679/681 3180 (OH,<br>(Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> NH); 1710<br>= 701/703/705 (C=O)<br>(Br <sub>2</sub> );                                                                                                                                       |                        | 無色の<br>無定形<br>物質 |

【0162】

## 実施例A10

(R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオントリフルオロ酢酸塩

実施例2と同じように(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオンとトリフルオロ酢酸からジクロロメタン中で定量的収量で調製した。無色の結晶、R<sub>f</sub> 0.41 (FM G)。

IR (KBr): 1657 (C=O); 1203, 1176 (トリフルオロ酢酸塩) cm<sup>-1</sup>

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 502/504/506 (Cl<sub>2</sub>); (M+H)<sup>+</sup> = 504/506/508 (Cl<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を得た。

【0163】

【表5】

| N  | B   | C  | 備考                                                                                       | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                                                                                          | IR [cm <sup>-1</sup> ]                              | Mp. [°C]                       |
|----|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|
| N1 | B24 | C1 | N1-B69-C1 及び<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>から | 100     | FM D | 0.53           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>604/606/608<br>(Br <sub>2</sub> ); (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>606/608/610<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>628/630/632<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3460, 3381<br>(NH, NH <sub>2</sub> );<br>1653 (C=O) | トリフルオ<br>ロ酢酸塩:<br>無色の無定<br>形物質 |
| N2 | B64 | C5 | N1-B71-C5 及び<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>から | 98      | FM G | 0.38           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>577/579/581<br>(Br <sub>2</sub> ); (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>579/581/583<br>(Br <sub>2</sub> )                                                                | 1660 (C=O)                                          | トリフルオ<br>ロ酢酸塩:<br>無色の無定<br>形物質 |

【0164】

実施例A11

(R,S)- $\alpha$ ,4-ジアミノ-3,5-ジクロロ- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸

4.0 g (15.38ミリモル)の(E)-4-アミノ-3,5-ジクロロ- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸及びアンモニアで飽和した100 mlのメタノールをドライアイスとメタノールを充填した強力冷却器用いて30℃で4時間維持した。次に、その混合液を溶媒から分離し、残留物をジイソプロピルエーテルと攪拌し、吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。3.69 g (理論値の87 %)の無色の結晶を得た。

IR (KBr): 3460, 3392, 3338, 3184, 3072 (NH<sub>2</sub>, OH); 1668 (C=O) cm<sup>-1</sup>

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 275/277/279 (Cl<sub>2</sub>); (M+H)<sup>+</sup> = 277/279/281 (Cl<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を得た。

【0165】

【表6】

表6

| N   | B   | C  | 備考                                       | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                         | IR [cm <sup>-1</sup> ]                                          | Mp.<br>[°C] |
|-----|-----|----|------------------------------------------|---------|------|----------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------|
| EtO | B24 | C1 | EtO-B70-C1 及び<br>メタノール性ア<br>ンモニア溶液か<br>ら | 26      | FM G | 0.54           | (M+H) <sup>+</sup> =<br>407/409/411<br>(Br <sub>2</sub> ); | 3429, 3359,<br>3317 (NH <sub>2</sub> );<br>1736, 1678,<br>(C=O) | 無色の<br>結晶   |

【0166】

実施例A12(E)-4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸

69.583 g (0.341モル)の1-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-1-エタノン、47.038 g (0.511モル)のクリオキシル酸水和物、0.8 gのp-トルエンスルホン酸及び500 mlの水酢酸の混合液を7時間還流した。その混合液を室温で一晩放置し、沈殿した結晶を吸引ろ過し、十分に水洗し、恒量が得られるまで循環空気乾燥器で70℃において乾燥した。24.0 g (理論値の27 %) の薄黄色の結晶を得た。

IR (KBr): 3485, 3365 (NH<sub>2</sub>); 1711 (C=O) cm<sup>-1</sup>

ESI-MS: (M-H)<sup>-</sup> = 258/260/262 (Cl<sub>2</sub>)

【0167】

実施例A13
(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブromフェニル)-2-(2-クロロエタンスルホニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン

0.152 ml (1.414ミリモル)の97% 2-クロロエタンスルホン酸クロリドを、1.00 g (1.414ミリモル)の(R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブromフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオントリフルオロ酢酸塩(I. No. 18)、0.418 ml (3.0ミリモル)のトリエチルアミン及び20 mlのジクロロメタンの混合液に10℃を超えない反応温度を維持しながら滴下し、その混合液を室温で一晩攪拌し、さらに0.3 mlの2-クロロエタンスルホン酸クロリドを添加し、その混合液を室温で更に24時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を100 mlの水と100 mlのジクロロメ

タンに分け、不溶性物質をろ別し、ジクロロメタン相を硫酸ナトリウムで乾燥し、更に減圧下で蒸発させた。残留物を溶離液としてFM Gを用いてシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーで精製した。適切な画分から(理論値の20%)の無色の結晶(ジイソプロピルエーテル)を得た。 $R_f$  0.52 (FM G)。

ESI-MS:  $(M-H)^- = 716/718/720$  ( $Br_2$ )

同じように次の化合物を得た。

【0168】

【表7】

表7

| N  | B   | C  | 備考                                                 | %<br>収率 | FM   | $R_f$ | MS                                                                                      | IR [ $cm^{-1}$ ]               | Mp.<br>[ $^{\circ}C$ ] |
|----|-----|----|----------------------------------------------------|---------|------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| N1 | B38 | C1 | N1-B6-C1, ブロモアセチル<br>ブロミド及び<br>$NEt_3/CH_2Cl_2$ から | 27      | FM G | 0.43  | ESI: $(M-H)^- = 710/712/714/716$ ( $Br_3$ );<br>$(M+Na)^+ = 734/736/738/740$ ( $Br_3$ ) | 3331 (NH, $NH_2$ ); 1653 (C=O) | 無色の結晶                  |
| N1 | B48 | C1 | N1-B6-C1, アクリロイルクロリド及び<br>$NEt_3/CH_2Cl_2$ から      | 87      | FM G | 0.34  | ESI: $(M-H)^- = 644/646/648$ ( $Br_2$ ); $(M+Na)^+ = 668/670/672$ ( $Br_2$ )            | 3327 (NH, $NH_2$ ); 1657 (C=O) | 無色の結晶                  |

【0169】

#### 実施例A14

エチル4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-メチル-4-オキソ-2-ブテノエート

300 mlのTHF中の20.0 g (61.546ミリモル)の4-アミノ-3,5-ジブromo- $\alpha$ -オキソフェニルアセトアルデヒド水和物と22.305 g (61.546ミリモル)のエチル2-(トリフェニルホスフィレン)プロパノエートの混合液を外部冷却しつつ0 $^{\circ}C$ の内部温度を維持しながら調製し、その混合液を2時間以内にRTまで上げ、RTで一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムにより溶離液として石油エーテル/酢酸エチル 1/1 (v/v)を用いてクロマトグラフィー処理した。適切な溶出液を通常の方法で処理した後、12.8 g (理論値の53%)の無色の結晶を得た。 $R_f$  0.79 (FM 石油エーテル/酢酸エチル 1/1 (v/v))。

IR (KBr): 3429, 3330 ( $\text{NH}_2$ ); 1712, 1658, ( $\text{C=O}$ )  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS :  $(\text{M-H})^- = 388/390/392$  ( $\text{Br}_2$ );  $(\text{M+Na})^+ = 412/414/416$  ( $\text{Br}_2$ )

【0170】

#### 実施例A15

##### 4-アミノ-3,5-ジブロモ- $\alpha$ -オキソ-フェニルアセトアルデヒド水和物

72.1 g (0.246モル)の4-アミノ-3,5-ジブロモアセトフェノンを、240 mlのジオキサンと8 mlの水の混合液中の27.2 g (0.245モル)の二酸化セレンの溶液にバッチ式で添加し、その混合液を4時間還流した。まだ熱い間に、反応混合液を活性炭で清澄化し、ろ過し、240 mlの水で希釈した。ろ液を1時間攪拌した後に沈殿した薄黄色の結晶を吸引ろ過し、十分に水洗し、次にジエチルエーテルに懸濁し、再び吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。収量: 40.02 g (理論値の53 %).  $R_f$  0.65 (石油エーテル / 酢酸エチル 1/1 v/v)。

IR (KBr): 3462, 3354 ( $\text{NH}_2$ ); 1676, ( $\text{C=O}$ )  $\text{cm}^{-1}$

MS :  $\text{M}^+ = 305/307/309$  ( $\text{Br}_2$ )

【0171】

#### 実施例A16

##### (R,S)- $\beta$ -アミノ-4-ヒドロキシ- $\gamma$ -オキソベンゼンブタン酸臭化水素酸塩

氷酢酸中の8.0 g (14.5ミリモル)のジベンジル  $\alpha$ -(4-ベンジルオキシベンゾイル)- $\alpha$ -ホルミルアミノスクシネートと42 mlの33% 臭化水素溶液の混合液をRTで一晩、次に50℃の内部温度で3時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を水に溶解し、得られた溶液を酢酸エチルで1回洗浄した。蒸発後、水溶液から結晶性生成物が残り、これを精製せずに次の工程に用いた。

収量: 1.0 g (理論値の24 %)

IR (KBr): 1710, 1680  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ )

ESI-MS:  $(\text{M+H})^+ = 210$

【0172】

#### 実施例A17

##### ジベンジル $\alpha$ -(4-ベンジルオキシベンゾイル)- $\alpha$ -ホルミルアミノスクシネート

5.3 g (0.02モル)の粗4-ベンジルオキシベンゾイルクロリドを15 mlのTHF中の

6.468 g (0.02モル)のジベンジル  $\alpha$ -イソシアノスクシネート (M. Seki, H. Kubota, T. Moriya, M. Yamagishi, S. Nishimoto & K. Matsumoto, Chem. pharm. Bull. 34, 4516-4522 (1986))と6 mlのトリエチルアミンの溶液に激しく攪拌しつつ27~34℃の反応温度を維持しながら滴下した。全部添加した後、混合液をRTで2時間攪拌してから揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を30 mlの酢酸エチルに溶解し、得られた懸濁液を15 mlの水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を20 mlの98% ギ酸に溶解し、得られた混合液を40~50℃の温度で3時間攪拌した。ギ酸を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。n-ヘキサンで摩砕したときに残留物が結晶化した。収量: 8.6 g (理論値の78%)。

IR (KBr): 3340 (NH<sub>2</sub>); 1735, 1690, 1640 (C=O) cm<sup>-1</sup>

ESI-MS : (M+H)<sup>+</sup> = 550/552/554

## B. 最終化合物の調製

【0173】

### 実施例1

(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)メチルアミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン (I. No. 1)

1.5 g (3.124ミリモル)の(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)メチルアミノ]-4-オキソブタン酸、0.7664 g (3.124ミリモル)の3-(4-ピペリジニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(2H)-オン、1.044 g (3.25ミリモル)のTBTU、0.4304 g (3.18ミリモル)のHO Bt、0.479 ml (3.44ミリモル)のトリエチルアミン及び50 mlのTHFの混合液を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合液を減圧下で溶媒から分離し、残留物を200 mlの酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を50 mlの炭酸水素ナトリウム飽和溶液、5% クエン酸溶液及び炭酸水素ナトリウム飽和溶液で順次抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた生成物を溶離液としてジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90/10/1 v/v/v)を用いてシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーで精製した。適切な溶出液を通常の方法で処理した後、1.05 g

(理論値の48 %)の無色の結晶性生成物を得た。R<sub>f</sub> 0.65 (FM 酢酸エチル)。

IR (KBr): 3465, 3329 (NH, NH<sub>2</sub>); 1652 (C=O) cm<sup>-1</sup>

MS : M<sup>+</sup> = 705/707/709 (Br<sub>2</sub>);

ESI : (M-H)<sup>-</sup> = 704/706/708 (Br<sub>2</sub>);

(M+Na)<sup>+</sup> = 728/730/732 (Br<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を調製した。

【0174】

【表8】

表 8

| 製品<br>No. | N  | B  | C  | 備考                                                                                          | %<br>収率 | FM            | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                                                                                                                                                   | IR [cm <sup>-1</sup> ] | Mp. [°C] |
|-----------|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|
| 2         | N1 | B2 | C1 | N1-B15-C1, [1,4']ピ<br>ペリジニル-1'-酢<br>酸, TBTU, HOBT 及び<br>NEt <sub>3</sub> /THF から            | 44      | FM G FM<br>Q  | 0.46<br>0.43   | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>814/816/818<br>(Br <sub>1</sub> ); (M-H) <sup>-</sup> =<br>812/814/816<br>(Br <sub>2</sub> )                                                                                                                            | 1649 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 3         | N1 | B3 | C1 | N1-B18-C1, 酢酸,<br>TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> ,<br>/THF から                               | 37      | FM G FM<br>Q  | 0.48<br>0.62   | ESI: (M+Na) <sup>+</sup> =<br>670/672/674<br>(Br <sub>1</sub> ); (M-H) <sup>-</sup> =<br>646/648/650<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                           | 1653 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 4         | N2 | B4 | C1 | N2-H, HO-B4-C1,<br>TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> ,<br>/THF から                              | 69      | AcOEt<br>FM Q | 0.50<br>0.62   | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>676/678/680<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                       | 1709, 1666<br>(C=O)    | 無色の結晶    |
| 5         | N2 | B5 | C1 | N2-B5-C1,<br>4-ジメチルアミノ<br>ブタン酸, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF から                   | 38      | FM D FM<br>Q  | 0.30<br>0.20   | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>691/693/695<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                       | 1666 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 7         | N2 | B7 | C1 | N2-B6-C1,<br>1'-メチル-[1,4']ピ<br>ペリジニル-4-カル<br>ボン酸, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF から | 22      | FM D FM<br>Q  | 0.38<br>0.15   | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>786/788/790<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                       | 1664 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 8         | N2 | B8 | C1 | N2-B6-C1,<br>4-メチル-1-ピペラ<br>ジン酢酸, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF から                 | 50      | FM D FM<br>Q  | 0.50<br>0.34   | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>718/720/722<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                       | 1668 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 9         | N3 | B8 | C1 | N3-H, HO-B8-C1,<br>TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> ,<br>/DMF から                              | 30      | FM Q          | 0.30           | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>785/787/789<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                       | 1705 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 10        | N4 | B8 | C1 | N4-H, HO-B8-C1,<br>TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> ,<br>/DMF から                              | 29      | FM Q          | 0.35           | EI: M <sup>+</sup> =<br>779/781/783<br>(Br <sub>1</sub> ); ESI: (M-<br>H) <sup>-</sup> =<br>778/780/782<br>(Br <sub>1</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> =<br>802/804/806<br>(Br <sub>1</sub> ); (M+H) <sup>+</sup> =<br>780/782/784<br>(Br <sub>2</sub> ) | 1677 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 11        | N5 | B8 | C1 | N5-H, HO-B8-C1,<br>TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> ,<br>/DMF から                              | 13      | FM Q          | 0.28           | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>730/732/734<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                       | 1680 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 12        | N6 | B8 | C1 | N6-H, HO-B8-C1,<br>TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> ,<br>/DMF から                              | 22      | FM Q          | 0.27           | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>755/757/759<br>(Br <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                       | 1685 (C=O)             | 無色の結晶    |

【0175】

【表9】



表9

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                     | %<br>収率 | FM            | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                              | IR [cm <sup>-1</sup> ] | Mp.<br>[°C] |
|-----------|----|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|
| 13        | N7 | B8  | C1 | N7-H, HO-B8-C1, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF<br>から                           | 28      | FM Q          | 0.29           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>731/733/735<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 1680<br>(C=O)          | 無色の<br>結晶   |
| 14        | N8 | B8  | C1 | N8-H, HO-B8-C1, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF<br>から                           | 34      | FM Q          | 0.36           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>762/764/766<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 1653<br>(C=O)          | 無色の<br>結晶   |
| 15        | N1 | B8  | C1 | N1-H, HO-B8-C1, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF<br>から                           | 14      | FM Q          | 0.36           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>732/734/736<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 1662<br>(C=O)          | 無色の<br>結晶   |
| 16        | N9 | B8  | C1 | N9-H, HO-B8-C1, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF<br>から                           | 24      | FM Q          | 0.32           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>704/706/708<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 1697<br>(C=O)          | 無色の<br>結晶   |
| 17        | N1 | B9  | C1 | N1-H, HO-B9-C1, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から                           | 53      | acOEt<br>FM Q | 0.65<br>0.64   | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>690/692/694<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 1714,<br>1666<br>(C=O) | 無色の<br>結晶   |
| 19        | N1 | B10 | C1 | N1-B6-C1,<br>[1,4']ピピペリ<br>ジニル-1'-酢<br>酸, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から | 67      | FM D<br>FM Q  | 0.50<br>0.43   | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>800/802/804<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 1653<br>(C=O)          | 無色の<br>結晶   |
| 22        | N1 | B13 | C1 | N1-B6-C1, 4-ジ<br>メチルアミノピ<br>ペリジン-1-酢<br>酸, TBTU, HOBT<br>及び DIPA /THF<br>から            | 22      | FM Q          | 0.36           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>758/760/762<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>760/762/764<br>(Br <sub>2</sub> ) | 1660<br>(C=O)          | 無色の<br>結晶   |

【0176】

【表10】

表9の続き

|    |    |     |    |                                                                                                        |     |              |              |                                                                                                                                                                     |                                         |       |
|----|----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| 23 | N1 | B14 | C1 | N1-B6-C1, 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン-1-酢酸, TBTU, HOBT 及び DIEA/THF から                                     | 14  | FM Q         | 0.47         | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 813/815/817 (Br <sub>2</sub> ); (M+H) <sup>+</sup> = 815/817/819 (Br <sub>2</sub> )                                                       | 1660 (C=O)                              | 無色の結晶 |
| 25 | N1 | B17 | C1 | N1-B6-C1, 酢酸, TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> /THF から                                                   | 100 | FM Q         | 0.56         | EI: M <sup>+</sup> = 633/635/637 (Br <sub>2</sub> ); ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 632/634/636 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 656/658/660 (Br <sub>2</sub> ) | 3327 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1662 (C=O) | 無色の結晶 |
| 26 | N1 | B10 | C4 | N1-B6-C4*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, [1,4']ピペリジニル-1'-酢酸, TBTU, HOBT 及び NEt <sub>3</sub> /THF から | 52  | FM G<br>FM Q | 0.38<br>0.37 | ESI: (M+H) <sup>+</sup> = 712/714/716 (Cl <sub>2</sub> );                                                                                                           |                                         | 無色の結晶 |

【0177】

【表11】

表10

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                                                                         | %<br>収率 | FM           | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                               | IR [cm <sup>-1</sup> ]                                                 | Mp.<br>[°C]      |
|-----------|----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 27        | N1 | B14 | C4 | N1-B6-<br>C4*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 4-<br>(4-メチル-1-ピ<br>ペラジニル)-1-<br>ピペリジノ酢<br>酸, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から | 16      | FM G<br>FM Q | 0.27<br>0.26   | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>725/727/729<br>(Cl <sub>2</sub> );                                                               |                                                                        | 無色の<br>結晶        |
| 30        | N1 | B25 | C1 | N1-B24-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H,<br>[1,4']ピピペリ<br>ジニル-1'-酢<br>酸, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から              | 57      | FM G         | 0.38           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>812/814/816<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>814/816/818<br>(Br <sub>2</sub> )  | 3444,<br>3344 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1664<br>(C=O)              | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 31        | N1 | B26 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, フェノ<br>キシ酢酸, TBTU<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から                                        | 46      | FM G         | 0.38           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>724/726/728<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>748/750/752<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3460,<br>3329 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1660<br>(C=O)              | 無色の<br>結晶        |
| 32        | N1 | B27 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 4-ク<br>ロロフェノキシ<br>酢酸, TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF/THF<br>(1/2)から                      | 32      | FM G         | 0.55           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>758/760/762<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>782/784/786<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3421,<br>3329 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1660<br>(C=O)              | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 33        | N1 | B28 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 4-ヒ<br>ドロキシフェノ<br>キシ酢酸, TBTU<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から                             | 38      | FM G         | 0.51           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>740/742/744<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>764/766/768<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3446,<br>3344,<br>3072 (OH,<br>NH, NH <sub>2</sub> );<br>1653<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |

【0178】

【表12】

表10の続き

|    |    |     |    |                                                                                                                                |    |      |      |                                                                                                                                        |                                                                                         |                  |
|----|----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 34 | N1 | B29 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 4-プロ<br>モフェノキシ酢<br>酸, TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF/THF<br>(1/2)から          | 51 | FM G | 0.53 | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>802/804/806<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>826/828/830<br>/ 832 (Br <sub>3</sub> ) | 3329<br>(NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1659<br>(C=O)                                     | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 35 | N1 | B30 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 4-シア<br>ノフェノキシ酢<br>酸, TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF/THF<br>(1/2)から          | 44 | FM G | 0.53 | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>749/751/753<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>773/775/777<br>(Br <sub>2</sub> )       | 3481,<br>3323 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>2216 (ar.<br>CN);<br>1684,<br>1655<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 36 | N1 | B31 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, ベン<br>ゾ[b]フラン-2-<br>カルボン酸,<br>TBTU 及び NEt <sub>3</sub><br>/THF/DMF (2/1)<br>から | 55 | FM G | 0.52 | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>734/736/738<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>758/760/762<br>(Br <sub>2</sub> )       | 3394,<br>3278 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1676,<br>1660<br>(C=O)                      | 無色の<br>無定形<br>物質 |

【0179】

【表13】

表11

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                                                | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                                                                                             | IR [cm <sup>-1</sup> ]                                             | Mp.<br>[°C]      |
|-----------|----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|
| 38        | N1 | B33 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 1H- イ<br>ンドール-2-カル<br>ボン酸, TBTU<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF<br>から | 40      | FM G | 0.55           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>733/735/737<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>757/759/761<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 3377,<br>3331 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1660<br>(C=O)          | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 39        | N1 | B34 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, N-フ<br>ェニルグリシ<br>ン, TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF から           | 31      | FM G | 0.55           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>723/725/727<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>747/749/751<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 3377 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1653<br>(C=O)                   | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 40        | N1 | B35 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, N-フ<br>ェニルサルコシ<br>ン, TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF から          | 69      | FM G | 0.55           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>737/739/741<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>761/763/765<br>(Br <sub>2</sub> )                                                               | 3440,<br>3321 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1659,<br>1630<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 41        | N1 | B36 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, N-4-<br>クロロフェニル<br>サルコシン,<br>TBTU 及び NEt <sub>3</sub><br>/DMF から  | 36      | FM G | 0.55           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>= 773/775;<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>795/797/799<br>/801 (ClBr <sub>2</sub> )                                                                                     | 3331 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1653<br>(C=O)                   | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 44        | N1 | B40 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 2-ピ<br>リジン酢酸,<br>TBTU 及び NEt <sub>3</sub><br>/DMF から              | 44      | FM G | 0.53           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>709/711/713<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>711/713/715<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>733/735/737<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3326 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1657<br>(C=O)                   | 無色の<br>無定形<br>物質 |

【0180】

【表14】

表11の続き

|    |    |     |    |                                                                                                                                  |    |      |      |                                                                                                                                 |                                                           |                  |
|----|----|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|
| 51 | N1 | B47 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, ベン<br>ゼンプロパン<br>酸, TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF から                           | 90 | FM G | 0.55 | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>= 724;<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>746/748/750<br>(Br <sub>2</sub> )                                 | 3327 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1660<br>(C=O)          | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 56 | N1 | B53 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 4-(4-<br>メチル-1-ピペ<br>ラジニル)安息<br>香酸, TBTU 及<br>び NEt <sub>3</sub> /DMF か<br>ら     | 59 | FM G | 0.38 | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>792/794/796<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>794/796/798<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3452,<br>3329 (NH,<br>NH <sub>2</sub> );<br>1653<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 57 | N1 | B54 | C1 | N1-B6-C1*<br>CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 4-[4-<br>(フェニルメチ<br>ル)-1-ピペラジ<br>ニル]安息香酸,<br>TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF から | 26 | FM G | 0.55 | ESI: (M+H) <sup>+</sup> =<br>870/872/874 (Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> = 892/894/896<br>(Br <sub>2</sub> )         |                                                           | 無色の<br>無定形<br>物質 |
|    |    |     |    |                                                                                                                                  |    |      |      |                                                                                                                                 |                                                           |                  |

【0181】

【表15】

表12

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                                                                                                                                       | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                             | IR [cm <sup>-1</sup> ]                        | Mp.<br>[°C]      |
|-----------|----|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| 58        | N1 | B55 | C1 | N1-B6-<br>C1*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H,<br>(R,S)-N <sup>2</sup> -(1,1-<br>ジメチルエトキ<br>シカルボニル)-<br>N <sup>6</sup> -(フェニルメ<br>トキシカルボニ<br>ル)ノルロイシ<br>ン, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から | 93      | FM G | 0.39           |                                                                                                                                | 3329 (NH,<br>NH <sub>2</sub> ); 1707<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 61        | N1 | B58 | C1 | N1-B56-<br>C1*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H,<br>[1,4']ビビペリ<br>ジニル-1'-酢<br>酸, TBTU, HOBT<br>及び NEt <sub>3</sub> /THF<br>から                                                                            | 50      | FM G | 0.28           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>1060/1062/ 1064 (Br <sub>2</sub> );<br>(M+H) <sup>+</sup> = 1062/1064/<br>1066 (Br <sub>2</sub> ) |                                               | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 65        | N1 | B62 | C1 | N1-B6-<br>C1*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H,<br>(R,S)-3,5-ジブ<br>ロモ-N-(1,1-ジ<br>メチルエトキシ<br>カルボニル)チ<br>ロシン, TBTU,<br>HOBT 及び NEt <sub>3</sub><br>/THF から                                                | 72      | FM G | 0.34           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>1013;<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>1037                                                            | 1653<br>(C=O)                                 | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 67        | N2 | B66 | C5 | N2-B64-<br>C5*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H,<br>[1,4']ビビペリ<br>ジニル-1'-酢<br>酸, TBTU 及び<br>NEt <sub>3</sub> /DMF から                                                                                     | 28      | FM G | 0.43           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> =<br>785/787/789<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>809/811/813<br>(Br <sub>2</sub> )  | 1657<br>(C=O)                                 | 無色の<br>無定形<br>物質 |

【0182】

【表16】

表12の続き

|    |    |     |    |                                                                                                                            |    |      |      |                                                                                                                                  |               |                  |
|----|----|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|
| 68 | N2 | B67 | C5 | N2-B64-<br>C5*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H,<br>4-(4-ピリジニ<br>ル)-1-ピペラジ<br>ノ酢酸, TBTU<br>及び NEt <sub>3</sub> /DMF<br>から  | 32 | FM G | 0.44 | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>780/782/784<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>804/806/808<br>(Br <sub>2</sub> ) | 1660<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 69 | N2 | B68 | C5 | N2-B64-<br>C5*CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H,<br>4-メチル-1-ピ<br>ペラジノ酢酸ピ<br>ペラジノ酢酸,<br>TBTU 及び NEt <sub>3</sub><br>/DMF から | 35 | FM D | 0.47 | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>717/719/721<br>(Br <sub>2</sub> );<br>(M+Na) <sup>+</sup> =<br>741/743/745<br>(Br <sub>2</sub> ) | 1665<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |

## 【0183】

## 実施例2

(R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオントリフルオロ酢酸塩 (I. No. 18)

50 mlのトリフルオロ酢酸を、500 mlのジクロロメタン中の38.0 g (0.055モル)の(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン (I. No. 17)の氷冷却溶液に添加し、その混合液を周囲温度で6時間、40℃で5時間攪拌してから減圧下で蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで摩砕し、吸引ろ過し、減圧下で乾燥した。38.5 g (理論値の99%)の無色の結晶を得た。R<sub>f</sub> 0.46 (FM Q)又は0.70 (FM D)。

IR (KBr): 1670 (C=O) cm<sup>-1</sup>

ESI-MS : (M+H)<sup>+</sup> = 592/594/596 (Br<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を得た。

## 【0184】

## 【表17】



表13

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                        | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                | IR [cm <sup>-1</sup> ]                        | Mp. [°C]                                |
|-----------|----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 6         | N2 | B6  | C1 | N2-B4-C1 及<br>びエタノール<br>性 HCl から                                                          | 99      | FM Q | 0.43           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>578/580/582<br>(Br <sub>2</sub> ) | 1653 (C=O)                                    | 無色の結<br>晶                               |
| 59        | N1 | B56 | C1 | N1-B55-C1 及<br>び CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から | 99      | FM G | 0.38           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>854/856/858<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3336 (NH,<br>NH <sub>2</sub> ); 1676<br>(C=O) | トリフル<br>オロ酢酸<br>塩: 無色<br>の<br>無定形物<br>質 |
| 66        | N1 | B63 | C1 | N1-B62-C1 及<br>び CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から | 79      | FM G | 0.36           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>909/911/913<br>(Br <sub>2</sub> ) | 3381 (NH,<br>NH <sub>2</sub> ); 1674<br>(C=O) | トリフル<br>オロ酢酸<br>塩: 無色<br>の<br>無定形物<br>質 |

【0185】

## 実施例3

(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{{[1,4']ビペリジニル-1'-イル}カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン (I. No. 21)

1.0 g (1.414ミリモル)の(R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオントリフルオロ酢酸塩(I. No. 18)及び0.222 ml (1.6ミリモル)のトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(50 ml)を50 mlのテトラヒドロフラン中の0.249 g (1.52ミリモル)のCDTの懸濁液に40分以内で滴下し、それを攪拌し、-10℃に冷却した。その反応混合液を氷で外部から冷却しながら1時間、周囲温度で30分間攪拌してから0.239 g (1.420ミリモル)の[1,4']ビペリジニルと混合した。次に、混合液を6時間還流した。反応混合液を減圧下で蒸発させ、残留物をジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニアを含む勾配系を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。対応する画分を溶媒から分

離し、残留物をエーテルで摩砕し、得られた固形物(0.41 g; 理論値の37%)を吸引ろ過し、乾燥した。

$R_f = 0.48$  (FM Q)

IR (KBr):  $1676\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

ESI-MS :  $(M+H)^+ = 786/788/790$  ( $\text{Br}_2$ )

同じように次の化合物を調製した。

【0186】

【表18】

表14

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                                                           | %<br>収率 | FM   | $R_f$    | MS                                                                                                                  | IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]                                    | Mp.<br>[ $^{\circ}\text{C}$ ] |
|-----------|----|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 20        | N1 | B11 | C1 | N1-B6-C1* $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,<br>CDT, 4-(4-メチル-<br>1-ピペラジニル)ピ<br>ペリジン及び $\text{NEt}_3$<br>/THF から             | 35      | FM Q | 0.3<br>6 | ESI: $(M+H)^+$<br>=<br>801/803/805<br>( $\text{Br}_2$ )                                                             | 1660<br>(C=O)                                              | 無色の<br>結晶                     |
| 37        | N1 | B32 | C1 | N1-B6-C1*<br>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,<br>$\text{N,N}'$ -カルボニルジ<br>トリアゾール及び<br>$\text{NEt}_3$ /THF から,<br>RT        | 76      | FM G | 0.3<br>6 | $(M+\text{Na})^+ =$<br>709/711/713<br>( $\text{Br}_2$ )                                                             | 3329<br>(NH,<br>$\text{NH}_2$ );<br>1732,<br>1637<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質              |
| 43        | N1 | B39 | C1 | N1-B6-C1*<br>$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,<br>$\text{N,N}'$ -カルボニルジ<br>トリアゾール, 2-<br>ピリジナミン及び<br>$\text{NEt}_3$ /THF から | 38      | FM G | 0.4<br>8 | ESI: $(M-H)^-$<br>=<br>710/712/714<br>( $\text{Br}_2$ );<br>$(M+\text{Na})^+ =$<br>734/736/738<br>( $\text{Br}_2$ ) | 3460,<br>3329<br>(NH,<br>$\text{NH}_2$ );<br>1659<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質              |

【0187】

#### 実施例4

(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{[(1-メチル-4-ピペリジニル)オキシ]カルボニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン (I. No. 24)

2.657 ml (0.022モル)のジホスゲンを、20 mlのアセトニトリル中の2.4 g (0.

0.16モルの1-メチル-4-ピペリジノール塩酸塩の懸濁液に外部から氷水で冷却しながら滴下し、得られた混合液を0℃の反応温度で30分間、室温で一晩攪拌し、そのときに透明な溶液が生じ、それを減圧下で溶媒から分離した。残留物をジエチルエーテルで摩砕し、吸引ろ過し、乾燥した。この生成物を0.8 g (1.131ミリモル)の(R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオントリフルオロ酢酸塩(I. No. 18)、0.175 mlのDIEA及び100 mlのTHFの混合液に添加し、透明な溶液が生じるまで室温で攪拌した。溶媒を除去し、残留物を10 mlの濃アンモニアと100 mlの水の混合液に添加した。ジエチルエーテルで徹底的に抽出し、合わせたエーテル抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。0.10 g (理論値の12 %)の無色の結晶を得た。R<sub>f</sub> = 0.27 (FM Q)。

IR (KBr): 1716, 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O)

ESI-MS : (M-H)<sup>-</sup> = 731/733/735 (Br<sub>2</sub>); (M+H)<sup>+</sup> = 733/735/737 (Br<sub>2</sub>)

【0188】

#### 実施例5

(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[1,4']ビピペリジニル-1'-イル}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン (I. No. 28)

246.6 mg (1.244ミリモル)のN,N'-スルホニルジイミダゾールを800 mg (1.131ミリモル)の(R,S)-2-アミノ-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオントリフルオロ酢酸塩(I. No. 18)、2.0 ml トリエチルアミン及び40 ml テトラヒドロフランの混合液に添加し、その混合液を室温で2時間、還流条件下で5時間攪拌した。211.5 mg (1.131ミリモル)の90% [1,4']ビピペリジニルを添加した後、混合液を更に4時間還流し、混合液から溶媒を除去し、残留物を溶離液としてFM Gを用いてシリカゲルにより精製した。適切な核bンを処理した後、<sup>1</sup>H-NMR、IR及びMSに従って標記構造をもつ420 mg (理論値の50 %)の無色の結晶性生成物(ジイソプロピルエーテル)を得た。R<sub>f</sub> 0.39 (FM G)又は0.

40 (FM Q)。

IR (KBr): 3464, 3379, 3334 (NH, NH<sub>2</sub>); 1664, 1643 (C=O) cm<sup>-1</sup>

ESI-MS : (M-H)<sup>-</sup> = 741/743/745 (Br<sub>2</sub>); (M+H)<sup>+</sup> = 743/745/747 (Br<sub>2</sub>)

【0189】

#### 実施例6

(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{2-{{1,4'-ビペリジニル-1'-イル}エチル}スルホニル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン(I. No. 29)

51.98 mg (0.278ミリモル)の90% [1,4']ビペリジニルを200 mg (0.278ミリモル)の(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(2-クロロエタンスルホニルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン、0.1 mlのトリエチルアミン及び20 mlのジクロロメタンの混合液に+10℃Pを超えない反応温度を維持しながら添加し、混合液を室温で一晩維持し、減圧下で溶媒から分離し、残留物を溶離液としてFM Gを用いてシリカゲルにより精製した。適切な画分を処理した後、57.0 mg (理論値の24%)の無色の結晶性生成物(ジイソプロピルエーテル)を得た。R<sub>f</sub> 0.33 (FM G)又は0.35 (FM Q)。

IR (KBr): 3462, 3346, 3126 (NH, NH<sub>2</sub>); 1653 (C=O) cm<sup>-1</sup>

ESI-MS : (M+H)<sup>+</sup> = 850/852/854 (Br<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を得た。

【0190】

【表19】

表15

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                                           | %<br>収<br>率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                                       | IR [cm <sup>-1</sup> ]                              | Mp. [°C] |
|-----------|----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|
| 42        | N1 | B37 | C1 | N1-B38-C1, 1-メチル-4-(1-ピペラジニル)ピペリジン三塩酸塩水和物及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から              | 26          | FM G | 0.61           | ESI: (M-Cl) <sup>-</sup> = 849/851/853 (Br <sub>1</sub> ); (M+H) <sup>+</sup> = 815/817/819 (Br <sub>1</sub> )                           | 3427 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1649 (C=O)             | 無色の結晶    |
| 45        | N1 | B41 | C1 | N1-B38-C1, 4-(4-モルホリニル)ピペリジン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から                           | 22          | FM G | 0.47           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 802; (M+H) <sup>+</sup> = 802/804/806 (Br <sub>1</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 824/826/828 (Br <sub>1</sub> ) | 3460, 3327 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1655 (C=O)       | 無色の結晶    |
| 46        | N1 | B42 | C1 | N1-B38-C1, 4-(4-ピリジニル)-ピペラジン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から                           | 9           | FM G | 0.47           | ESI: (M+H) <sup>+</sup> = 795/797/799 (Br <sub>1</sub> )                                                                                 | 1645 (C=O)                                          | 無色の結晶    |
| 47        | N1 | B43 | C1 | N1-B38-C1, 1-メチルエチル-4-(4-ピペリジニル)-ピペラジントリス(トリフルオロ酢酸塩)及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から   | 9           | FM G | 0.43           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 843; (M+H) <sup>+</sup> = 843/845/847 (Br <sub>1</sub> )                                                       | 3329 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1647 (C=O)             | 無色の無定形物質 |
| 48        | N1 | B44 | C1 | N1-B38-C1, ヘキサヒドロ-1-メチル-4-(4-ピペリジニル)-1H-1,4-ジアゼピン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から      | 9           | FM G | 0.34           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 829; (M+H) <sup>+</sup> = 829/831/833 (Br <sub>1</sub> )                                                       | 3329 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1647 (C=O)             | 無色の無定形物質 |
| 49        | N1 | B45 | C1 | N1-B38-C1, 1-(メチルスルホニル)-4-(4-ピペリジニル)ピペラジニビス(トリフルオロ酢酸塩)及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から | 34          | FM G | 0.55           | ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 879; (M+H) <sup>+</sup> = 879/881/883 (Br <sub>1</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 901/903/905 (Br <sub>1</sub> ) | 3334 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1653 (C=O)             | 無色の無定形物質 |
| 50        | N1 | B46 | C1 | N1-B38-C1, 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-(4-ピペリジニル)ピペラジン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から         | 18          | FM G | 0.31           | ESI: (M+H) <sup>+</sup> = 886/888/890 (Br <sub>1</sub> )                                                                                 | 3466, 3304 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1662, 1637 (C=O) | 無色の無定形物質 |
| 53        | N1 | B50 | C1 | N1-B38-C1, 1-メチル-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジニル]ピペリジン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から          | 2.2         | FM G | 0.18           | ESI: (M+H) <sup>+</sup> = 843/845/847 (Br <sub>1</sub> )                                                                                 | 3446, 3331 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1653 (C=O)       | 無色の無定形物質 |

【0191】

【表20】

表16

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                       | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                                                                        | IR [cm <sup>-1</sup> ]                           | Mp. [°C]         |
|-----------|----|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------|
| 54        | N1 | B51 | C1 | N1-B38-C1, 4-(1-ピペリジニルメチル)ピペリジン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から    | 30      | FM G | 0.30           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>814/816/818 (Br <sub>2</sub> )                                                            | 3456, 3336 (NH, NH <sub>2</sub> );<br>1662 (C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 62        | N1 | B59 | C1 | N1-B22-C1, 4-(1-メチル-4-ピペラジニル)ピペリジン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から | 4       | FM G | 0.55           | ESI: (M-H) <sup>-</sup><br>=<br>863/865/867 (Br <sub>2</sub> );<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>865/867/869 (Br <sub>2</sub> ) | 3458, 3350 (NH, NH <sub>2</sub> );<br>1656 (C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質 |
| 63        | N1 | B60 | C1 | N1-B22-C1, 1-メチル-4-(1-ピペラジニル)ピペリジン及びNEt <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から | 6       | FM G | 0.30           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>865/867/869 (Br <sub>2</sub> )                                                            | 1647 (C=O)                                       | 無色の<br>無定形<br>物質 |

## 【0192】

## 実施例7

(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{{3-{{[1,4']}ピペリジニル-1'-イル}}-1-オキソプロピル}アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン (I. No. 52)

20 ml ジクロロメタン中の370 mg (0.572ミリモル)の(R,S)-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-(1-オキソ-2-プロペン-1-イルアミノ)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオンと96.256 mg (0.572ミリモル)の[1,4']ピペリジニルの混合液をRTで一晩攪拌した。その混合液を20 mlのジクロロメタンで2回振盪し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物を溶離液としてFM Gを用いてシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーで精製した。通常の方法で処理した後に得られた無色の無定形物質を少量のジイソプロピルエーテルと攪拌した。収量: 170 mg (理論値の36%)。

IR (KBr): 1657 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

ESI : (M+H)<sup>+</sup> = 814/816/818 (Br<sub>2</sub>)

同じように次の化合物を調製した。

【0193】

【表21】

表17

| 製品<br>No. | N  | B   | C  | 備考                                                                                     | %<br>収率 | FM   | R <sub>f</sub> | MS                                                                 | IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]                       | Mp. [ $^{\circ}\text{C}$ ] |
|-----------|----|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|
| 55        | N1 | B52 | C1 | N1-B48-C1 及び<br>4-(1-メチル-<br>4-ピペラジニ<br>ル)ピペリジン<br>/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から | 13      |      |                | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>829/831/83<br>3 (Br <sub>2</sub> ) | 3421 (NH,<br>NH <sub>2</sub> ); 1684<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質           |
| 60        | N1 | B57 | C1 | N1-B48-C1 及び<br>4-(ジメチルア<br>ミノ)ピペリジ<br>ン/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> から            | 7       | FM G | 0.38           | ESI: (M+H) <sup>+</sup><br>=<br>774/776/77<br>8 (Br <sub>2</sub> ) | 3331 (NH,<br>NH <sub>2</sub> ); 1649<br>(C=O) | 無色の<br>無定形<br>物質           |

【0194】

#### 実施例8

2-{[6-アミノ-2-{{{[1,4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}-1-オキソ  
ヘキシル]アミノ}-4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,  
3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタ  
ンジオン (I. No. (64))

480 mg (0.451ミリモル)の4-(4-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)-2-{[2-{{{[1,  
4']ピペリジニル-1'-イル}アセチル}アミノ}-1-オキソ-6-(フェニルメトキシ  
カルボニルアミノ)ヘキシル]アミノ}-1-{4-[2(2H)-オキソ-1,3,4,5-テトラヒド  
ロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニル}-1,4-ブタンジオン、25 ml  
の氷酢酸、10 mlの48% 臭化水素酸/氷酢酸及び0.9 mlのアニソールの混合液をRT  
で一晩攪拌した。混合液を、まず5% 水酸化ナトリウム溶液で、次に固体の炭酸  
水素ナトリウムで中和し、沈殿したグリース状の生成物をメタノールに溶解し、  
生じた溶液を減圧下で蒸発させ、残留物をジイソプロピルエーテルに溶解し、得  
られた生成物を溶離液としてジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (80/20/

1)を用いてシリカゲルにより精製した。溶出液を通常の方法で処理した後、200 mg (理論値の48 %)の無色の無定形生成物を得た。Rf 0.14 (FM ジクロロメタン / メタノール / 濃アンモニア (80/20/1))。

IR (KBr): 3437 (NH, NH<sub>2</sub>); 1641 (C=O) cm<sup>-1</sup>

ESI : (M+H)<sup>+</sup> = 928/930/932 (Br<sub>2</sub>); (M+Na)<sup>+</sup> = 950/952/954 (Br<sub>2</sub>)

次の実施例は、有効成分として一般式Iの所望の化合物を含む医薬組成物の調製を具体的に示すものである。

### 【0195】

#### 実施例I

##### 1 mgの有効成分を含有する粉末吸入用カプセル

組成:

1つの粉末吸入用カプセルは下記成分を含有する:

|           |                |
|-----------|----------------|
| 有効成分      | 1.0 mg         |
| ラクトース     | 20.0 mg        |
| 硬ゼラチンカプセル | 50.0 mg        |
|           | <u>71.0 mg</u> |

#### 調製方法:

有効成分を吸入物質に必要とされる粒径に粉碎する。粉碎した有効成分をラクトースと均一に混合する。その混合物を硬ゼラチンカプセルに導入する。

### 【0196】

#### 実施例II

##### 1 mgの有効成分を含有する RespiMat(登録商標)吸入用溶液

組成:

1吹きは下記成分を含有する:

|            |        |    |
|------------|--------|----|
| 有効成分       | 1.0    | mg |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.002  | mg |
| エデト酸二ナトリウム | 0.0075 | mg |
| 精製水 全量     | 15.0   | μl |

#### 調製方法:



有効成分と塩化ベンザルコニウムを水に溶解し、Respimat(登録商標)カートリッジに導入する。

### 【0197】

#### 実施例 III

##### 1 mgの有効成分を含有する噴霧器用の吸入用溶液

組成：

1バイアルは下記成分を含有する：

|            |         |
|------------|---------|
| 有効成分       | 0.1 g   |
| 塩化ナトリウム    | 0.18 g  |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.002 g |
| 精製水 全量     | 20.0 ml |

調製方法：

有効成分、塩化ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解する。

### 【0198】

#### 実施例 IV

##### 1 mgの有効成分を含有する噴射ガスを用いた計量エアゾール

組成：

1吹きは下記成分を含有する：

|         |              |
|---------|--------------|
| 有効成分    | 1.0 mg       |
| レシチン    | 0.1 %        |
| 噴射ガス 全量 | 50.0 $\mu$ l |

調製方法：

微粒化した有効成分をレシチンと噴射ガスの混合物に均一に懸濁する。懸濁液を計量バルブを備えた加圧溶液に導入する。

### 【0199】

#### 実施例 V

##### 1 mgの有効成分を含有する経鼻スプレー

組成：

|      |        |
|------|--------|
| 有効成分 | 1.0 mg |
|------|--------|

|            |          |
|------------|----------|
| 塩化ナトリウム    | 0.9 mg   |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.025 mg |
| エデト酸二ナトリウム | 0.05 mg  |
| 精製水 全量     | 0.1 ml   |

調製方法:

有効成分と賦形剤を水に溶解し、適切な容器に導入する。

【0200】

実施例 VI5 ml当たり5 mgの有効成分を含有する注射用溶液

組成:

|           |        |
|-----------|--------|
| 活性物質      | 5 mg   |
| グルコース     | 250 mg |
| ヒト血清アルブミン | 10 mg  |
| グリコフロール   | 250 mg |
| 注射用水 全量   | 5 ml   |

調製:

グリコフロールとグルコースを注射用水(WFI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、有効成分を加熱しながら溶解し、WFIで指定した容量にし、窒素ガス下でアンプルに導入する。

【0201】

実施例 VII20 ml当たり100 mgの活性物質を含有する注射用溶液

組成:

|                                                                      |        |
|----------------------------------------------------------------------|--------|
| 活性物質                                                                 | 100 mg |
| リン酸二水素一カリウム<br>= $\text{KH}_2\text{PO}_4$                            | 12 mg  |
| リン酸水素二ナトリウム<br>= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 mg   |
| 塩化ナトリウム                                                              | 180 mg |

|            |       |
|------------|-------|
| ヒト血清アルブミン  | 50 mg |
| ポリソルベート 80 | 20 mg |
| 注射用水 全量    | 20 ml |

調製：

ポリソルベート80、塩化ナトリウム、リン酸二水素一カリウム、及びリン酸水素二ナトリウムを注射用水 (WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、有効成分を加熱しながら溶解し、WfIで指定された容量にし、アンプルに導入する。

## 【0202】

実施例 VIII10 mgの活性物質を含有する凍結乾燥物組成：

|           |        |
|-----------|--------|
| 活性物質      | 10 mg  |
| マンニトール    | 300 mg |
| ヒト血清アルブミン | 20 mg  |

調製：

マンニトールを注射用水 (WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、有効成分を加熱しながら溶解し、WfIで指定された容量にし、バイアルに導入し、凍結乾燥した。

凍結乾燥物用溶媒：

|                     |        |
|---------------------|--------|
| ポリソルベート80 = トゥイーン80 | 20 mg  |
| マンニトール              | 200 mg |
| 注射用水 全量             | 10 ml  |

調製：

ポリソルベート80とマンニトールを注射用水 (WfI)に溶解し、アンプルに導入した。

## 【0203】

実施例 IX20 mgの活性物質を含有する錠剤組成：

|              |        |
|--------------|--------|
| 活性物質         | 20 mg  |
| ラクトース        | 120 mg |
| トウモロコシデンプン   | 40 mg  |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 mg   |
| ポビドン K 25    | 18 mg  |

調製：

活性物質、ラクトース及びトウモロコシデンプンを均一に混合し、ポビドン水溶液と造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、打錠機で圧縮する。錠剤の重量 200 mg。

## 【0204】

実施例 X20 mgの活性物質を含有するカプセル組成：

|              |        |
|--------------|--------|
| 活性物質         | 20 mg  |
| トウモロコシデンプン   | 80 mg  |
| 高分散性シリカ      | 5 mg   |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.5 mg |

調製：

活性物質、トウモロコシデンプン及びシリカを均一に混合し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、その混合物をサイズ 3硬ゼラチンカプセルにカプセル充填機で充填する。

## 【0205】

実施例 XI50 mgの活性物質を含有する坐剤組成：

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| 活性物質                           | 50 mg   |
| 硬質脂肪 (豚脂 (Adeps solidus))適量 全量 | 1700 mg |

調製：

硬質脂肪を約38℃で融解し、粉碎した活性物質を融解した硬質脂肪に分散させ

、約35℃に冷却した後に冷却型に注入する。

【0206】

実施例 XII

1 ml当たり10 mgの活性物質を含有する注射用溶液

組成：

|           |       |
|-----------|-------|
| 活性物質      | 10 mg |
| マンニトール    | 50 mg |
| ヒト血清アルブミン | 10 mg |
| 注射用水 全量   | 1 ml  |

調製：

マンニトールを注射用水 (WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、有効成分を加熱しながら溶解し、WfIで指定された容量にし、窒素ガス下でアンプルに導入する。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/13236

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                         |                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/445 A61K38/04<br>C07K5/00 //(C07D401/04,243:00,211:00),(C07D401/14,243:00,<br>211:00,211:00),(C07D401/04,239:00,211:00)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                    |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07D A61K C07K A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                         |                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                         |                                                    |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                      | Relevant to claim No.                              |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG<br>;ENTZEROTH MICHAEL (DE); HALLERMAYER<br>GERHARD (DE) 19 March 1998 (1998-03-19)<br>cited in the application<br>page 345; example 13 | 1-13                                               |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ---                                                                                                                                                                     | 1-13                                               |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | DE 196 36 623 A (THOMAE GMBH DR K)<br>12 March 1998 (1998-03-12)<br>the whole document                                                                                  | 1-13                                               |
| A,P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 00 18764 A (HILL RAYMOND GEORGE ;MERCK<br>SHARP & DOHME (GB); PATCHETT ARTHUR A ()<br>6 April 2000 (2000-04-06)<br>the whole document                                | 1-13                                               |
| -/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                         |                                                    |
| * Special categories of cited documents:<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>*Z* document member of the same patent family |                                                                                                                                                                         |                                                    |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                         | Date of mailing of the international search report |
| 12 June 2001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                         | 25/06/2001                                         |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | Authorized officer<br><br>Frelon, D                |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/EP 00/13236

| C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
| T                                                     | <p>DOODS H ET AL: "PHARMACOLOGICAL PROFILE OF BIBN4096BS, THE FIRST SELECTIVE SMALL MOLECULE CGRP ANTAGONIST"<br/>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB,<br/>vol. 129, no. 3, 2000, pages 420-423,<br/>XP000992559<br/>ISSN: 0007-1188</p> | 1-13                  |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

In International Application No  
PCT/EP 00/13236

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9811128 A                              | 19-03-1998          | DE 19636623 A              | 12-03-1998          |
|                                           |                     | DE 19720011 A              | 19-11-1998          |
|                                           |                     | AU 721035 B                | 22-06-2000          |
|                                           |                     | AU 4119697 A               | 02-04-1998          |
|                                           |                     | BG 103250 A                | 31-05-2000          |
|                                           |                     | BR 9712023 A               | 31-08-1999          |
|                                           |                     | CN 1230196 A               | 29-09-1999          |
|                                           |                     | CZ 9900823 A               | 16-06-1999          |
|                                           |                     | EP 0927192 A               | 07-07-1999          |
|                                           |                     | HR 970481 A                | 31-08-1998          |
|                                           |                     | JP 2000505100 T            | 25-04-2000          |
|                                           |                     | NO 991130 A                | 05-05-1999          |
|                                           |                     | PL 331989 A                | 16-08-1999          |
|                                           |                     | SK 29799 A                 | 13-03-2000          |
|                                           |                     | TR 9900537 T               | 21-07-1999          |
|                                           |                     | HU 9904501 A               | 28-04-2000          |
| DE 19636623 A                             | 12-03-1998          | AU 721035 B                | 22-06-2000          |
|                                           |                     | AU 4119697 A               | 02-04-1998          |
|                                           |                     | BG 103250 A                | 31-05-2000          |
|                                           |                     | BR 9712023 A               | 31-08-1999          |
|                                           |                     | CN 1230196 A               | 29-09-1999          |
|                                           |                     | CZ 9900823 A               | 16-06-1999          |
|                                           |                     | WO 9811128 A               | 19-03-1998          |
|                                           |                     | EP 0927192 A               | 07-07-1999          |
|                                           |                     | HR 970481 A                | 31-08-1998          |
|                                           |                     | JP 2000505100 T            | 25-04-2000          |
|                                           |                     | NO 991130 A                | 05-05-1999          |
|                                           |                     | PL 331989 A                | 16-08-1999          |
|                                           |                     | SK 29799 A                 | 13-03-2000          |
|                                           |                     | TR 9900537 T               | 21-07-1999          |
| WO 0018764 A                              | 06-04-2000          | AU 6211499 A               | 17-04-2000          |



## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 識別記号  | F I             | テーマコード(参考) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/5513                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       | A 6 1 K 31/5513 |            |
| A 6 1 P 11/06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       | A 6 1 P 11/06   |            |
| 15/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | 15/12           |            |
| 17/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | 17/00           |            |
| 25/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | 25/04           |            |
| 25/36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | 25/36           |            |
| 29/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | 29/00           |            |
| 37/08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | 37/08           |            |
| 43/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 0 5 | 43/00           | 1 0 5      |
| C 0 7 D 401/14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       | C 0 7 D 401/14  |            |
| 405/14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |       | 405/14          |            |
| 471/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 0 5 | 471/04          | 1 0 5 Z    |
| (81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW |       |                 |            |
| (72)発明者 ドレヤー アレクサンダー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |                 |            |
| ドイツ連邦共和国 88416 オホゼンハウゼン アブタイシュトラッセ 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |                 |            |
| (72)発明者 ミューラー シュテファン ゲオルグ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |                 |            |
| ドイツ連邦共和国 88447 ヴァルトハウゼン メルツァーシュトラッセ 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |                 |            |
| (72)発明者 ドーズ ヘンリ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |                 |            |
| ドイツ連邦共和国 88447 ヴァルトハウゼン フライハー－フォン－ケーニッヒ－シュトラッセ 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |                 |            |
| (72)発明者 バウアー エックハルト                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |                 |            |
| ドイツ連邦共和国 88400 ビベラッハ ニッケレスハールデ 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |                 |            |
| (72)発明者 フルナウス ルドルフ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |                 |            |
| ドイツ連邦共和国 デー－88400 ビベラッハ ジルヒャーシュトラッセ 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |                 |            |

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 CC25  
CC31 CC37 CC41 CC76 DD10  
DD37 EE01  
4C065 AA05 BB06 CC09 DD03 EE02  
LL08 PP13  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC46  
BC50 BC56 BC60 BC73 CB05  
GA02 GA07 GA12 MA01 MA04  
NA14 ZA08 ZA34 ZA36 ZA59  
ZA81 ZA89 ZB11 ZB13 ZC35  
ZC39

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

---